



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°
002-SDEPF y OTS-DETS-IETSI-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**

**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



Enero, 2016



 **EsSalud**

IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías.
3. Elena de las Nieves Tapia López - Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
4. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
5. Adriana Bustinza – Médica Asistente del Departamento de Hematología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
6. Daniel del Carpio – Médico Asistente del Departamento de Hematología y Miembro del Comité Farmacoterapéutico Local del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
7. Gloria Antonieta Chumpitaz Anchiraico - Médica Asistente del Departamento de Hematología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

CONFLICTO DE INTERÉS.

La Dra. Adriana Bustinza Álvarez ha participado en las Jornadas Hematológicas para médicos tratante de Hemofilia (Noviembre 2014). Auspiciado por Novo Nordisk.

La Dra. Gloria Chumpitaz ha participado en las Jornadas Hematológicas para médicos tratantes de Hemofilia (Noviembre 2014). Auspiciado por Novo Nordisk.

El resto de los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflictos de interés respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. 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. 2016.

ABREVIATURAS

aPCC	Concentrado de Complejo protrombínico activado
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
ETS	Evaluación de Tecnología
FEIBA	Agente bypass inhibidor de factor ocho
GCP	Guías de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
MA	Meta-Análisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
PCC	Complejo coagulante protrombínico
rVIIa	Factor siete recombinante activado
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
WFH	Federación Mundial de Hemofilia



CONTENIDO

I.	RESUMEN.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
A.	ANTECEDENTES	7
B.	ASPECTOS GENERALES	9
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FACTOR VII RECOMBINANTE ACTIVADO- RFVIIA (NOVOSEVEN®).....	10
III.	METODOLOGÍA.....	12
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	12
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
D.	EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA	14
IV.	RESULTADOS	15
A.	GUÍAS CLÍNICAS.....	15
B.	EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA.....	18
C.	REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	18
D.	ENSAYOS CLÍNICOS	19
E.	ENSAYOS CLÍNICOS NO PUBLICADOS	20
F.	ESTUDIOS ADICIONALES	20
V.	DISCUSIÓN.....	24
VI.	CONCLUSIONES	27
VII.	RECOMENDACIONES.....	29
VIII.	BIBLIOGRAFIA.....	30
IX.	ANEXOS.....	32
	ANEXO N° 1: Condiciones de uso	32



I. RESUMEN

- El objetivo del presente dictamen fue la evaluación de la eficacia y seguridad de Factor VII activado recombinante en pacientes con Hemofilia A severa con presencia de inhibidores que presentan o estén en alto riesgo de presentar evento agudo serio de sangrado o hemorragia luego de haber tenido falla al tratamiento con el complejo concentrado de protrombina activado (aPCC).
- En la actualidad, en el Petitorio Farmacológico de EsSalud se cuenta con el Concentrado de complejo protrombínico activado (aPCC), el cual es un derivado plasmático indicado para el control de episodios de sangrado espontáneo o para cubrir intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemofilia A. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar limitada respuesta clínica al tratamiento con el aPCC, y para ellos se propone que el rFVIIa puede ser una alternativa de tratamiento.
- Se realizó una evaluación de la evidencia con respecto a la eficacia y seguridad de Factor VII recombinante activado en pacientes con diagnóstico de Hemofilia A severa, con presencia de inhibidores de alta respuesta, (≥ 5 unidades Bethesda UB), que presentan o estén en alto riesgo de presentar evento agudo de sangrado o hemorragia y que haya usado aPCC previamente.
- Así, en la presente evaluación de tecnología sanitaria se ha encontrado escasa evidencia que muestre que factor VII recombinante activado (rFVIIa) ofrezca beneficios para los pacientes con diagnóstico de hemofilia A severa con presencia de inhibidores y con alto riesgo de hemorragia de evento agudo de sangrado o hemorragia que hayan usado el concentrado de complejo protrombínico activado (aPCC). Se ha identificado escasa evidencia proveniente de pocos estudios de baja calidad metodológica para los desenlaces clínicamente relevantes establecidos en la pregunta PICO como disminución del dolor referido por el paciente y disminución del volumen del hematoma evaluado el médico tratante.
- Los pacientes de interés de la presente evaluación, han sido tratados previamente con dosis máximas de aPCC, no logrando controlar el evento agudo de sangrado o hemorragia. La situación de sangrado continuo indicaría la presencia de inhibidores del factor VIII, por lo que el paciente requiere ser tratado con alternativas terapéuticas disponibles.
- La población objeto de esta evaluación corresponde a una de alto riesgo que sangrado que puede comprometer la vida del paciente o dejar secuelas serias y



discapacidad, y para los que se han agotado las opciones terapéuticas disponibles en el Petitorio Farmacológico de Essalud para controlar el sangrado activo.

A pesar que la evidencia es escasa y de baja calidad, los especialistas hematólogos tiene la opinión que el rFVIIa constituiría una alternativa terapéutica en los pacientes con diagnóstico de hemofilia A severa con presencia de inhibidores y con alto riesgo de hemorragia de evento agudo de sangrado o hemorragia que hayan usado el concentrado de complejo protrombínico activado (aPCC).

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba por el periodo de un año a partir de la fecha de publicación del presente Dictamen Preliminar el uso de Factor VII recombinante activado (rFVIIa), para el manejo de los pacientes con diagnóstico de hemofilia A severa con presencia de inhibidores y con alto riesgo de hemorragia de evento agudo de sangrado o hemorragia que hayan usado el concentrado de complejo protrombínico activado (aPCC), según lo establecido en el Anexo



N° 1.

- Dado que la evidencia que respalda este uso de rFVIIa es aún muy limitada, se establece que el efecto de rFVIIa se evaluará con los datos de los pacientes que lo hayan recibido por el periodo de vigencia de este Dictamen, para determinar el impacto de su uso en los desenlaces de interés de este Dictamen. Esta información será tomada en cuenta en la reevaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.




II. INTRODUCCIÓN


A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del Factor VII recombinante activado en el manejo de pacientes con diagnóstico de Hemofilia A severa, con presencia de inhibidores y que presentan o estén en riesgo de presentar evento agudo de sangrado o hemorragia, con el objetivo de prevenir muerte por sangrado no controlado. Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dra. Adriana Janet Bustinza Álvarez, realizada a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, ESSALUD.

Así, la Red Asistencial Rebagliati, siguiendo la Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del Factor VII recombinante activado según la siguiente pregunta PICO:



P	Pacientes pediátricos con Hemofilia A severa con Inhibidores de alta respuesta con sangrado que no responden a APCC
I	Uso de Factor VIIa
C	Factor VIII altas dosis o continuar APCC
O	Detener Sangrado Evitar discapacidad



Luego de la reunión técnica realizada con los médicos asistentes del Departamento de Hematología Dra. Adriana Bustinza Álvarez y Dra. Gloria Chumpitaz, así como con el médico hematólogo representante del Comité Farmacoterapéutico de la Red Rebagliati Dr. Daniel Del Carpio Jayo, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	<p>Pacientes de cualquier edad con diagnóstico de Hemofilia A severa, con presencia de inhibidores, que presentan o estén en alto riesgo de presentar evento agudo de sangrado o hemorragia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Que tenga títulos de inhibidores de alta respuesta (mayor a 5 unidades Bethesda) o que sea alto respondedor¹ • Uso previo de APCC sin respuesta al tratamiento definida clínicamente por examen físico como persistencia de hemartrosis o hematomas compresivos, u dolor.
I	Factor VII recombinante activado
C	Otras intervenciones
O	<p>Desenlace Primario: Detención de sangrado, medido por:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución del dolor referido subjetivamente por el paciente (evaluación a las 6h y durante el periodo de 48hrs post colocación de rFVIIa) • Disminución del volumen del hematoma evaluado por criterio clínico e imágenes dentro de las primeras 48hrs. <p>Desenlace Secundario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguridad: trombosis y reacciones anafilácticas



¹Un inhibidor es de baja respuesta cuando su nivel se mantiene en <5 UB, y de alto si es ≥5UB. Los inhibidores de alta respuesta tienden a ser persistentes. Si no se les trata durante un período prolongado, los niveles de título pueden caer o incluso ser imposibles de detectar, pero habrá una respuesta anamnésica recurrente en tres a cinco días cuando se apliquen productos de factor específicos (Guías FMH 2012). Se deberá considerar además si fracasó a una terapia de inmunotolerancia.

B. ASPECTOS GENERALES

La hemofilia es un desorden hematológico congénito ligado al cromosoma X. Se han identificado dos tipos principalmente, la Hemofilia A que es causado por deficiencia de factor de coagulación VIII (FVIII) y la Hemofilia B que es causado por deficiencia de factor de coagulación IX (FIX). La deficiencia de estos factores es el resultado de mutaciones en los genes de los factores de coagulación respectivos. La prevalencia es similar en el mundo, siendo 1 en 10,000 nacidos la presencia de Hemofilia A y 1 en 60,000 nacidos la presencia de Hemofilia B (Manucci 2001 (1)).

La severidad del fenotipo depende de las concentraciones basales de los factores de coagulación. La severidad de la hemofilia se ha definido según la Sociedad de Trombosis y Hemostasia en (White 2001 (2)):

- Severa, cuando el factor es menor de 0.01 unidades por mililitro (u/ml)
- Moderado, cuando el factor se encuentra en un rango de 0.01 u/ml a 0.05 u/ml, y
- Leve, cuando el factor es mayor que 0.05 u/ml

Los inhibidores son anticuerpos neutralizadores o bloqueadores que interfieren con la función del FVIII o FIX para detener una hemorragia. La presencia de inhibidores trae consecuencias clínicas significativas (respuesta incierta al tratamiento, incremento de la morbilidad y sobrevida reducida). Además, los medicamentos tienen un mayor costo en pacientes portadores de inhibidores así como el costo de vida.

En la revisión realizada por Donna M. Di.Michele (3) de Inhibidores en Hemofilia publicado por La Federación Mundial de Hemofilia el 2008 se indica que la presencia de los inhibidores se realiza mediante una prueba de sangre llamada ensayo Bethesda para inhibidores. En la actualidad, el ensayo se realiza usando la modificación Nijmegen al método original, para mejorar la precisión de la prueba. La cantidad de anticuerpos se reporta en unidades Bethesda o como un título de Bethesda. Se estima que la frecuencia de estos inhibidores en pacientes con Hemofilia A se encuentra entre el 20 - 33%, siendo más frecuente en aquellos pacientes con Hemofilia A severa.

Cuando se detecta un anticuerpo, se puede clasificar como de alta o baja respuesta, dependiendo del estímulo que realice en el sistema inmune después de repetidas exposiciones al factor VIII o IX. Si esta respuesta es rápida y fuerte, la cantidad de inhibidores dirigidas contra el factor VIII o IX puede elevarse rápidamente a niveles muy altos (título ≥ 5 unidades de Bethesda) denominándose de alta respuesta. Por otro lado, el sistema inmune se puede estimular de manera lenta y débil permaneciendo el título del inhibidor bajo, denominándose de baja respuesta. Estas características del inhibidor

pueden variar, mostrando que pueden actuar de manera transitoria (desaparecen en unas cuantas semanas o meses sin inmunotratamiento). El tratamiento de hemorragias en presencia de inhibidores en títulos altos generalmente no es posible con tratamiento específico, ya que el inhibidor neutraliza aún altas dosis de factor. Por ello, se consideran como alternativas terapéuticas el concentrado de complejo protrombínico activado (aPCC) y el Factor VII recombinante activado (rFVIIa) (4).

En la actualidad, el Petitorio Farmacológico de EsSalud incluye el Concentrado de complejo protrombínico activado (aPCC) con licencia en más de 60 países, el cual es un derivado plasmático indicado para el control de episodios de sangrado espontáneo o para cubrir intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemofilia. El aPCC es un concentrado de complejo protrombínico cuyo principio activo es 500 UF de complejo coagulante anti-inhibidor en un máximo de 600 mg de proteína total. Contiene los factores inactivos II, IX y X principalmente, así como el factor VII activado. El antígeno del Factor VIII coagulante (FVIII: Ag) está presente en la concentración máxima de 0,1 UI/1 UF. El producto está libre, o contiene sólo trazas del sistema caliceína-cinina. Los demás componentes incluyen citrato de sodio, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables. El mecanismo de acción de aPCC no es conocido, sus componentes realizan múltiples interacciones restaurando la generación de la trombina alterada en pacientes con hemofilia e inhibidores, incluso en ausencia de Factor VIII. In vitro se ha evidenciado que aPCC acorta el tiempo de tromboplastina parcialmente activada (aPTT) plasmático que contiene inhibidor de factor VIII. El efecto de aPCC en pacientes con hemofilia ha sido evaluado en diferentes modelos. Los estudios han identificado un complejo de Factor Xa y protrombina (FXa/II) en aPCC, el aumento de éste factor aumenta la generación de la trombina, mientras que la adición de factor VIIa, IXa y IIa tenía solo un efecto insignificante.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FACTOR VII RECOMBINANTE ACTIVADO- RFVIIA (NOVOSEVEN ®)

El rFVIIa es una glicoproteína dependiente de la vitamina K que consiste en 406 residuos de aminoácidos (MW 50K Dalton). Es estructuralmente similar al factor VIIa derivado de plasma humano y actúa de manera semejante al factor VII en la cascada de coagulación. Debido a que el factor VII actúa directamente sobre el factor X independientemente del factor VIII y IX, este medicamento puede ser usado en pacientes con hemofilia que han desarrollado inhibidores a los factores VII o IX.

El Factor VII de Coagulación activado recombinante (rFVIIa) ha sido aprobado por la FDA (5) en el año 1999 y en la actualidad tiene como indicaciones:

- Para el tratamiento de episodios de sangrado y manejo perioperatorio en adultos y niños con Hemofilia A y B con inhibidores, deficiencia congénita de Factor VII y tromboastenia de Glanzmann con refractariedad a transfusiones plaquetarias con o sin anticuerpos a plaquetas.
- Para el tratamiento de episodios de sangrado y manejo perioperatorio en adultos con hemofilia adquirida.

Los eventos adversos reportados por la FDA (5) y el fabricante son:

- Trombosis, la cual se puede desarrollar en pacientes con Coagulación Intravascular Diseminada (CID), enfermedad aterosclerótica, septicemia o tratamiento concomitante con Complejo Concentrado de Protrombina activada o no activada (aPCC o PCC) y hemorragia post-parto no controlado debido a los factores tisulares circulantes o predisposición a desarrollar coagulopatía.
- Reacciones de Hipersensibilidad: que incluye anafilaxia y que ha sido reportada con el uso de rFVIIa
- Formación de anticuerpos en pacientes con deficiencia de Factor VII

El rFVIIa también ha sido aprobado por la European Medicines Agency (EMA) el 23 de febrero de 1996 con las siguientes indicaciones terapéuticas: (6)

- Pacientes con hemofilia congénita que han desarrollado inhibidores o se considera que van a desarrollar inhibidores contra factor VIII o IX.
- Pacientes con hemofilia adquirida
- Pacientes con deficiencia congénita de factor VII
- Pacientes con tromboastenia de Glanzmann's que no pueden ser tratados con trasfusión de plaquetas.

El objetivo de la presente evaluación es identificar la eficacia y seguridad de Factor VII activado recombinante en pacientes con Hemofilia A severa, con presencia de inhibidores que presentan o estén en alto riesgo de presentar evento agudo de sangrado o hemorragia luego de haber tenido respuesta insatisfactoria al tratamiento con el complejo concentrado de protrombina activado (aPCC).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de Factor VII recombinante activado en pacientes con diagnóstico de Hemofilia A severa, con presencia de inhibidores altos respondedores definido por presentar una alta respuesta (≥ 5 unidades Bethesda UB), que presentan o estén en alto riesgo de presentar evento agudo de sangrado o hemorragia y que haya usado aPCC previamente.

Se realizó una búsqueda primaria de información generada por Guías de Práctica Clínica (GPC) a través de los metabuscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence (HSE), así como en la página de The National Guideline of Clearinghouse (NGC). Posteriormente, se realizó una búsqueda dentro de los grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) tales como la Cochrane Library, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), The Scottish Medicines Consortium (SMC), que a su vez fue complementada con una búsqueda en la página www.clinicaltrials.gov, para identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación. Además, esta búsqueda bibliográfica se complementó con estudios referidos por los especialistas hematólogos que participaron en la presente evaluación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales:

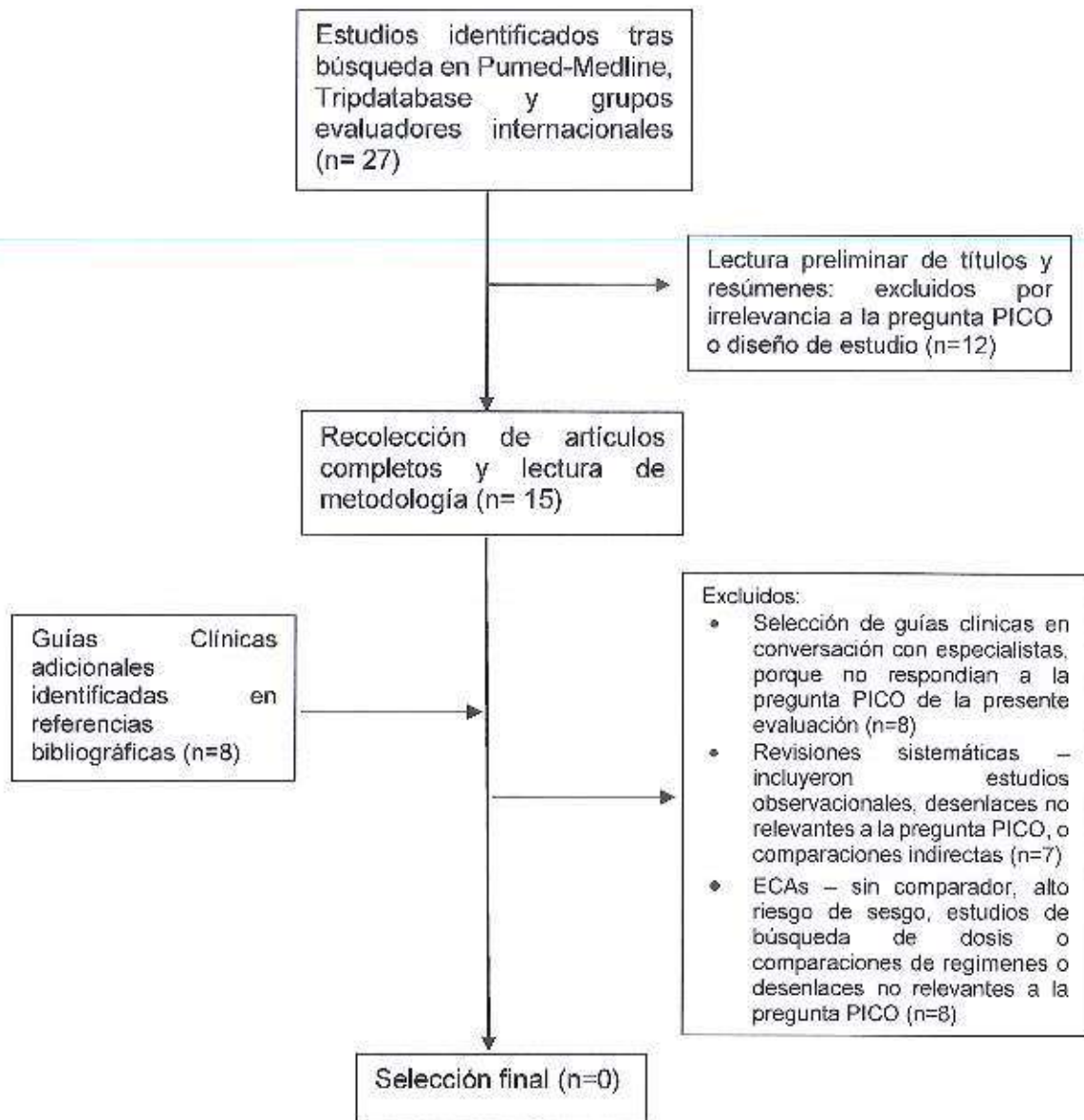
- Hemophilia A or Haemophilia A
- rFVIIa
- recombinant Factor VIIa
- Acute bleeding
- Hemophilia with inhibitors
- By passing agents
- Prothrombin Complex Concentrate (PCCs)
- Activated prothrombin complex concentrate (aPCC)
- APCC
- Eptacog alfa (activated)

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La selección estuvo orientada a identificar estudios que incluyeran pacientes con Hemofilia A severa, con títulos de inhibidores altos y sin respuesta al tratamiento con aPCC. La intervención a evaluar fue el uso de rFVIIa como tratamiento de segunda línea y cualquier otra intervención como comparador. De esta manera, se revisarían guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos, especialmente aquellos que fueran aleatorizados de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. Se realizaría además una revisión de los ensayos individuales incluidos y excluidos en estas revisiones así como de los estudios en desarrollo registrados en la página www.clinicaltrials.gov, para corroborar que el presente trabajo haya considerado todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés. Además, se identificaron estudios observacionales que puedan haber explorado la pregunta de interés a la presente evaluación de tecnología.



Flujograma de Selección de Bibliografía Encontrada



D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

La búsqueda bibliográfica estuvo orientada a identificar la evidencia científica que sustente el uso del Factor VII recombinante activado en pacientes con Hemofilia A severa con títulos elevados de inhibidores, que sean altos respondedores (≥ 5 unidades Bethesda UB), que tengan o estén en alto riesgo de presentar evento agudo de sangrado y que hayan usado aPCC previamente sin respuesta clínica.

IV. RESULTADOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso del Factor VII recombinante activado en pacientes con Hemofilia A severa con títulos elevados de inhibidores, que sean altos respondedores (≥ 5 unidades Bethesda UB), que tengan o estén en alto riesgo de presentar evento agudo de sangrado y que hayan usado aPCC previamente.

A. GUÍAS CLÍNICAS

Se identificaron cuatro guías de práctica clínica referenciales para los médicos asistenciales para el manejo de eventos de sangrado agudo en hemofilia: la Guía Latinoamericana del Grupo Clotting 2008 (4), la Guía de la Federación Mundial de Hemofilia 2012 (7), la Guía de la Asociación Italiana de Hemofilia, y la Guía Australiana del Centro de Hemofilia en las cuales se hace mención al rFVIIa. A continuación se describe lo que cada una de estas cuatro guías establece respecto al uso de este producto, especialmente en lo referente a los pacientes pertenecientes al grupo de la población de interés en esta evaluación de tecnología:

Guía Clínica AUJE – Hemofilia – Serie de Guías Clínicas MINSAL, 2013 (8)

Esta guía recomienda como manejo de los episodios hemorrágicos a los agentes de *bypass* (factor VII recombinante activado o complejo protombínico activado). Este manejo debe ser individualizado en cada paciente, ya que ante un mismo agente, distintos pacientes pueden tener respuestas variables.

En el caso de pacientes altos respondedores con título alto de inhibidores, la terapia con agentes de *by-pass* con rFVIIa y aPCC será la primera elección. La monitorización de la respuesta será solo de manera clínica. Las dosis de terapia de *by-pass* recomendada son en el caso de aPCC 50 – 100kg cada 8-12 a 24 horas, siendo la dosis máxima 200U/kg al día y en el caso de rFVIIa 90-120 ug/kg cada 2 a 3 horas. La megadosis de 270ug/kg administrada una vez, está recomendada solo para episodios de hemartrosis detectada precozmente reemplazando las tres dosis de 90ug/kg cada 2 a 3 horas. Esta terapia debe ser en el caso de hemorragias leves a moderadas por uno a tres días y en el caso de hemorragias severas el tratamiento debe ser hasta la resolución total del evento.

En caso la respuesta clínica sea insatisfactoria se puede actuar de la siguiente manera:

- Aumento de dosis y/o frecuencia de agente de *by-pass* inicial.
- Cambio de agente de *by-pass*

- Aumento de dosis y frecuencia de la segunda alternativa de *by-pass*
- Terapia secuencial de agentes de *by-pass*. Realizar monitorización con Dímero D.
- Plasmaferesis + Inmunoadsorción y dosis altas de Factor deficitario.
- Antifibrinolíticos
- Hielo

En el caso de un paciente que ha desarrollado inhibidores y requiere cirugía, se recomienda cuantificar los inhibidores y justificar adecuadamente la cirugía sobre todo las realizadas de manera electiva.

El tratamiento actual para la erradicación de los inhibidores es la Inmunotolerancia (IT). Esta consiste en la inducción a un nuevo estado de tolerancia inmune a través de la administración de grandes dosis de Factor VIII. La erradicación del inhibidor debe ser el objetivo principal en niños y se deben evaluar cuidadosamente los costos/beneficios de aplicar en adultos.



Otras recomendaciones que se dan en esta guía son en pacientes con Hemofilia A son:

- Aplicar IT a todos los pacientes altos respondedores.
- Comenzar IT cuando el título inicial es <10 BU/ml. Durante la caída hasta llegar a <10 BU/ml, tratar hemorragias con rFVIIa.
- Altas dosis parecen más efectivas cuando el título máximo es > 200 UB y, con independencia del título, en todos los casos acorta los tiempos de IT.
- El IT no debe ser interrumpida.
- La IT debe continuar si existe una disminución en la cuantificación de los inhibidores, si a los 6 meses, no hay mejoría, abandonar terapia.

La guía no realiza ninguna recomendación específica en pacientes que hayan fallado previamente al tratamiento con aPCC, que es la población de interés de la presente evaluación de tecnología.

La Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Congénita con Inhibidores (Grupo CLOTTING Latinoamérica) del año 2008 (4) realiza recomendaciones generales en relación al tratamiento de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A con inhibidores, dentro de los cuales los episodios se clasifican como leves o moderados y severos. Con respecto al tratamiento de sangrado leve, moderado y severo en pacientes altos respondedores, se indica que tanto el Factor VII recombinante activado (rFVIIa) así como el Concentrado de Complejo Protrombínico activado (aPCC) son ambas alternativas de igual preferencia como primera línea de tratamiento. No se especifica el nivel de evidencia de esta indicación. En el caso de que exista persistencia de sangrado, el tratamiento recomendado en esta guía puede ser es A. aumentar la dosis o cambiar a otra

opción terapéutica, B. tratamiento secuencial con rFVIIa y aPCC o C. Plasmaféresis terapéutica seguida de altas dosis de FVIII.

La Guía de la Federación Mundial de Hemofilia del año 2012 (7) para el manejo de hemofilia, es una versión actualizada de las guías previas del año 2000 y 2004. Esta guía recomienda agentes de *by-pass*, tales como el factor recombinante rFVIIa y/o PCC, incluyendo aPCC," como alternativas para el manejo de episodios de sangrado. Sin embargo, no se encontró ninguna referencia bibliográfica citada para esta recomendación y por ende, se desconoce la evidencia específica sobre la cual está basada esta recomendación. La guía también menciona que "la eficacia de dos dosis de rFVIIa y una dosis de aPCC para el manejo de sangrado en articulaciones ha demostrado ser esencialmente equivalente". Esta guía tampoco hace ninguna recomendación acerca del uso de rFVIIa en la población de pacientes que hayan fallado a tratamiento con aPCC.

La Guía de la Asociación Italiana de Hemofilia del año 2005 (8) para el manejo y diagnóstico de pacientes con hemofilia e inhibidores es una actualización de las guías previas del 1994 y 1999. Esta guía recomienda el uso general de aPCC o rFVIIa como agentes de *by-pass* en pacientes altos respondedores con niveles de inhibidores elevados. También menciona que en el caso de "situaciones como cirugías mayores en pacientes altos respondedores con niveles elevados de inhibidores o en caso de falla al tratamiento con agentes de *bypass*, la inmunoabsorción extracorpórea puede disminuir los inhibidores a niveles que puedan permitir tratamiento de reemplazo con FVIII o FIX".

De igual manera que las anteriores, esta guía no hace ninguna recomendación acerca del uso de rFVIIa en la población de pacientes que hayan fallado a tratamiento con aPCC.

La Guía Australiana del Centro de Hemofilia del año 2008 (9) para el tratamiento de inhibidores en hemofilia A y B menciona que para el manejo de episodios de sangrado, "existe evidencia en la literatura que sugiere que el rFVIIa es efectivo en el 79% al 92% de los episodios" como tratamiento de primera línea. Se encontró que la referencia bibliográfica para esta recomendación se trata de una única revisión sistemática (Lloyd-Jones *et al.* 2003 (10)), la cual incluye todo tipo de estudios primarios, tanto de dos ensayos clínicos aleatorizados fase III como estudios no controlados y abiertos, estudios retrospectivos, de equivalencia de dosis, tomando en cuenta cualquier tipo intervención para el manejo de hemofilia A, con cualquier tipo desenlace y frente a cualquier comparador que exista en el mercado. Debido a la amplia variabilidad de metodologías de los estudios incluidos en esta revisión sistemática existe un alto riesgo de sesgo en los resultados de eficacia de rFVIIa por lo que los resultados deben ser interpretados con mucha cautela. Adicionalmente, tras un análisis individual de los estudios incluidos en esta revisión, se encontró que ninguno corresponde a los criterios de elegibilidad de nuestra pregunta PICO de interés, ya que ninguno mide la eficacia y seguridad de rFVIIa en pacientes que hayan tenido pobre respuesta al tratamiento con aPCC previamente.



La única recomendación que la guía hace con respecto al uso de rFVIIa como tratamiento de segunda línea, es que "el régimen de rFVIIa de 90 ug/kg de diarios puede ser probado en pacientes que experimentan una alta incidencia de sangrado, definido como cuatro eventos de sangrado por mes". Para esta indicación no se citó ninguna referencia bibliográfica, por lo que su sustento científico es desconocido.

No se encontraron guías de práctica clínica adicionales en los grandes grupos evaluadores referenciales internacionalmente como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC).

B. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

No se identificó alguna evaluación de Factor VII recombinante activado en pacientes con pobre respuesta al tratamiento con aPCC.

C. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Iorio et al., (2010) (11) es una revisión sistemática de Cochrane acerca del concentrado de factor VII recombinante en comparación con concentrados derivados de plasma para el tratamiento de episodios de sangrado agudo en hemofílicos con inhibidores. Se identificaron 10 ensayos clínicos, de los cuales los investigadores solo seleccionaron los estudios de Astermark et al 2007 (12) y Young et al 2008 (13) para el análisis. Los ocho ensayos clínicos restantes o bien eran no aleatorizados, o se trataban de ensayos de búsqueda de dosis donde el comparador no es una terapia alternativa, o eran ensayos de comparación de diferentes regímenes de rFVIIa.

Dentro de los criterios de inclusión de los participantes se consideraron niños y adultos diagnosticados con cualquier grado de severidad de hemofilia y con títulos de inhibidores al factor VIII o factor IX. El tipo de intervención se definió como rFVIIa comparado con complejo concentrado protrombínico (PCC) o complejo concentrado protrombínico activado (aPCC). El desenlace clínico principal de interés fue la detención de sangrado, el cual fue medido por: a) cambios en la escala de dolor y movilidad subjetiva u objetiva; b) el volumen del hematoma evaluado por imágenes en cualquier momento del tiempo dentro de las primeras 48 horas. Los desenlaces secundarios incluyeron el número de participantes que necesiten tratamiento adicional o alternativo, el número de participantes con efectos adversos (ej.: trombosis, reacciones alérgicas), y la corrección de resultados de exámenes de laboratorio hemostáticos anormales. La eficacia de la intervención se midió a través de escalas subjetivas reportadas por el paciente tales como la respuesta positiva al tratamiento

y las escalas de movilidad y dolor dentro de las primeras 48 horas posteriores a la administración del medicamento. Asimismo, la eficacia también se midió en escalas determinadas por criterio clínico como el número de participantes que necesitarían tratamiento adicional.

Los resultados de esta revisión sistemática están basados en el análisis por separado de ambos estudios de Astermark *et al.*, (2007) y Young *et al.*, (2008) los cuales mostraron que el tratamiento con rFVIIa y aPCC es similar con respecto a la efectividad y seguridad. Es importante recalcar que la data no muestra la superioridad o equivalencia de un agente de *by-pass* sobre el otro. Los autores consideraron que a pesar de las fallas metodológicas de los dos ECA incluidos, la eficacia de cualquiera de los dos agentes está comprobada basada en el uso generalizado de ambos en la práctica clínica, y que ambos tratamientos son tanto efectivos como seguros para el tratamiento de sangrado en hemofílicos con inhibidores. Con respecto a la evaluación de la eficacia de rFVIIa después de falla a un tratamiento previo con aPCC, solo se pueden rescatar los resultados del estudio de Young *et al.*, el cual evalúa la efectividad de rFVIIa posterior al uso de aPCC, lo cual podría responder a nuestra pregunta PICO de interés y será enfocado en la siguiente sección. El estudio de Astermark *et al.*, (2007) no fue considerado para el presente dictamen, ya que no se incluye a pacientes que hayan recibido y fallado a un tratamiento previo con aPCC.

D. ENSAYOS CLÍNICOS

Pruthi *et al.*, (2007) (14) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto, el cual comparó la eficacia y seguridad de la administración del rFVIIa en bolo versus rFVIIa en infusión continua para el manejo quirúrgico de pacientes con hemofilia A o B e inhibidores al FVIII o FIX. El objetivo fue la evaluación de la ruta de administración y el posible efecto de la misma en la efectividad hemostática y seguridad del rFVIIa.

Dentro de los criterios de elegibilidad, se incluyeron a pacientes que no hayan recibido agentes hemostáticos hasta 48 horas previas a una cirugía, que tengan títulos de inhibidores mayores a 5U Bethesda o que hayan tenido respuesta hemostática inadecuada a 250 unidades por kilo de FVIII, FIX, o dosis convencionales de aPCC (FEIBA®) por causa de alguna hemorragia previa. Sin embargo, se debe resaltar que si bien el uso del aPCC es un criterio de inclusión, se desconoce el momento en la historia del paciente en el que se administró este medicamento previo al estudio. Es decir, los investigadores no especifican si se trata, por ejemplo, de una posible falla al tratamiento de una hemorragia tres días antes del estudio, o de un posible tratamiento exitoso con aPCC un año antes del estudio. Por ello, no se sabe si los resultados pueden interpretarse objetivamente como eficaces después del uso o falla al tratamiento previo con aPCC.

Young *et al.*, (2008) compararon dos regímenes de rFVIIa intravenosa y una dosis de aPCC en un total de 27 pacientes. Tras la lectura detallada del diseño del estudio y de la metodología, se observó este ensayo clínico aleatorizado de tratamiento cruzado, tuvo varias fallas metodológicas, las cuales no permitieron una evaluación apropiada del estudio. Específicamente, la aleatorización de los pacientes y la generación de la secuencia de aleatorización no fueron descritas claramente, por lo que no se entiende la manera en que se llevó a cabo la administración de los tratamientos ni el verdadero número de participantes que recibieron el tratamiento. Por ello, la descripción confusa del diseño del estudio no permite realizar una valoración de los resultados generados, los cuales fueron inciertos y difíciles de interpretar. Por ejemplo los investigadores no aclaran si los porcentajes de efectividad corresponden a la primera, segunda o tercera ronda de intervención de tratamiento cruzado. Además el número exacto de pacientes tratados tanto en general como en cada brazo, es inconsistente a través del reporte del estudio y existe incertidumbre acerca del reporte de la posible pérdida de tres participantes. De hecho, la Revisión Cochrane de Iorio *et al.*, (2010) concluyó que el estudio presenta un alto riesgo de sesgo, en concordancia también con nuestra valoración de este estudio de Young *et al.* Así, resulta controversial la evidencia que este estudio provee y difícilmente interpretable.

E. ENSAYOS CLÍNICOS NO PUBLICADOS

En la búsqueda realizada en la página de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov se identificó un solo estudio patrocinado por Novo Nordisk A/S (NCT 01561391), el cual tiene como criterio de inclusión el haber fallado a tratamiento previo con aPCC (población de interés de éste dictamen). A pesar de haber culminado en el año 2012, la página web reporta que el estudio no tiene a la actualidad una publicación de sus resultados sin evidenciar las razones de ello. Esto motivó a que el equipo evaluador del IETSI solicitara información sobre el estado de dicho estudio y sobre los resultados que hayan podido hacer públicos. La respuesta por parte Novo Nordisk fue que los resultados se encontraban publicados en la página web de su centro de investigación www.novonordisk_trials.com. Tras la corroboración de la información se encontró que las publicaciones de los resultados se trataban de los artículos de Young *et al* 2008 y Pruthi *et al* 2007 descritos anteriormente. No se encontraron estudios no publicados adicionales que respondan a la pregunta PICO de interés de este dictamen.

F. ESTUDIOS ADICIONALES

Se revisaron además, algunos estudios adicionales a los seleccionados por la búsqueda del equipo evaluador del IETSI, con el fin de recabar todos los estudios existentes que puedan responder a la pregunta PICO de interés. Así, se revisaron los estudios enviados

por las médicos especialistas Dra. Adriana Bustinza y Dra. Gloria Chumpitaz, quienes facilitaron un total de cinco artículos científicos evaluados a continuación.

La Dra. Adriana Bustinza facilitó dos estudios de series de casos, los cuales describen el tratamiento secuencial combinado de rFVIIa y aPCC. El tratamiento secuencial, consiste en la administración alternada de una dosis de aPCC o rFVIIa seguida de una o dos dosis del otro agente de *by-pass* (aPCC o rFVIIa según corresponda) dentro de las primeras 12 horas. Cabe mencionar que al ser una terapia en la cual se alternan ambos agentes *by-pass*, este tipo de intervención no corresponde a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Ambos estudios fueron inicialmente excluidos de la selección bibliográfica, por tratarse de series de casos de bajo nivel de evidencia.

Schneidermann *et al.*, (2004) (15) presentaron una serie de casos de cuatro pacientes con deficiencia severa de factor VIII y títulos de inhibidores entre 14 y 75 U BETHESDA. El estudio reporta que de los cuatro pacientes tratados con rFVIIa, los cuales recibieron dosis secuenciales de 35-80 U/kg de aPCC y 80-225 mcg/kg/dosis de rFVIIa cada seis horas, dos pacientes no mostraron mejora o respuesta al tratamiento con rFVIIa. El número extremadamente reducido de pacientes, además de la falla al tratamiento con rFVIIa en la mitad de ellos, hace que no se puedan sacar conclusiones ni tomar en cuenta los resultados de este estudio.

Gringeri *et al.*, (2011) (16) presentaron así mismo una serie de casos de 11 pacientes con hemofilia e inhibidores con títulos de alta respuesta, de los cuales 4 fueron niños entre 9 y 16 años y los 7 restantes fueron adultos entre 24 y 73 años. De los cuatro niños tratados, dos niños fueron refractarios al tratamiento con altas dosis de rFVIIa (entre 120 µg/kg/2h a 200 µg/kg/2h), así como a dosis de aPCC (80 y 85 U/kg/8h). El tercer niño también falló al tratamiento con altas dosis de rFVIIa (270 µg/kg) presentando sangrado muscular continuo en la pantorrilla derecha. Con respecto al cuarto niño, se menciona que fue tratado con rFVIIa durante tres días después de una sinovectomía arteroscópica, sin embargo, no está claro si este tratamiento fue refractario. Se realizaron cuatro cirugías mayores en los pacientes adultos con falla a tratamiento a terapia inicial. Se les administró rFVIIa con dosis de 90-10 µg/kg cada 2 horas y luego elevando la dosis a 180 µg/kg. Ningún paciente logró alcanzar una respuesta hemostática estable. Uno de ellos, al que se le administró rFVIIa debido a síndrome compartimental en extremidad inferior, tampoco mostró respuesta al tratamiento. Sin embargo, cabe resaltar que no se menciona si las cuatro cirugías corresponden a cuatro pacientes o si corresponden a múltiples cirugías en dos o tres pacientes. Tampoco se menciona qué ocurrió con los adultos restantes que no recibieron cirugías. Con respecto a las conclusiones de los resultados del estudio, los autores abren la discusión afirmando que la terapia secuencial combinada ha demostrado ser efectiva en todos los casos tratados en un periodo de tiempo razonable", así como "bien tolerada en niños y adultos". Esta conclusión es de hecho incorrecta ya que los resultados reportados evidencian que los pacientes fallaron al tratamiento con rFVIIa, siendo esta evidencia en



contra de un potencial efecto del rFVIIa en pacientes con hemofilia e inhibidores con títulos de alta respuesta.

Continuando con la revisión de estudios facilitados por los médicos especialistas, la Dra. Chumpitaz envió tres artículos, dos de los cuales fueron las revisiones narrativas y una fue una serie de casos. Por tratarse de revisiones narrativas y series de casos, los cuales aporten bajo nivel de evidencia, estos artículos fueron inicialmente excluidos de la selección de bibliografía al momento de la búsqueda.

Milo et al., (2014) (17) realizaron una revisión narrativa en la que describieron el caso de tromboembolismo renal durante el tratamiento con rFVIIa en un niño con hemofilia B, lo cual no se ajusta a la enfermedad de interés de esta evaluación.

Zupancic et al., (2015) (18) realizaron una revisión narrativa en la que evaluaron una estrategia de optimización de tratamientos profilácticos con rFVIIa en un panel de expertos llevado a cabo en el XIII Forum De Hemofilia de Zürich financiado por Novo Nordisk (medicamento auspiciador de rFVIIa). Esta última revisión tampoco responde a la pregunta PICO de este dictamen.


Young Ju et al., (2015) (19) realizaron una serie de casos en la que se evaluaron a 18 pacientes varones sometidos a cirugía (25 de traumatología y 11 otras sin especificar). En este estudio se incluyó pacientes con hemofilia e inhibidores, siendo categorizados como altos respondedores aquellos pacientes que tenían títulos aumentados de inhibidores por más de 5U Bethesda, y bajos respondedores aquellos quienes tras la colocación de factor VIII (100 IU/kg dos veces al día) presentaron títulos de inhibidores menores de 5U Bethesda. En pacientes altos respondedores se utilizaron los agentes de *by-pass* aPCC o rFVIIa. En caso que los pacientes con hemofilia e inhibidores tengan episodios de sangrado refractario al tratamiento con el agente de *by-pass* usado inicialmente, entonces se usaba ambos agentes de manera secuencial con el objetivo de producir mayor hemostasia. Esta terapia se realizó alternando 1 dosis de aPCC, seguida de 1 o 2 dosis de rFVIIa dentro de las primeras 12 horas. Al ser un estudio retrospectivo se buscó identificar la evaluación del paciente basal, antes de la cirugía (edad, género, peso, tipo y severidad de hemofilia, títulos de inhibidores, historia médica, tipo de cirugía, tipo de agente de *by-pass* inicial, régimen de tratamiento inicial y objetivos del tratamiento profiláctico); además se evaluaron valores basados con el sangrado perioperatorio como el tiempo para cambiar de agente, uso de terapia secuencial, cantidad total de concentrado de factor coagulante, reoperación o tipo de cirugía, tiempo de estadía en cirugía. Fueron 18 pacientes sometidos a 36 cirugías las cuales se contabilizaron como eventos independientes. De las 36 cirugías realizadas en los 18 pacientes, se utilizó terapia secuencial en seis eventos quirúrgicos y ninguno de los pacientes falleció. La metodología de este estudio no define adecuadamente las características basales de cada paciente como son la severidad de hemofilia, títulos de inhibidores, historia médica, tipo de cirugía, tipo de agente de *by-pass* inicial, régimen de

tratamiento inicial y objetivos del tratamiento profiláctico. Estas características son importantes para la identificación del perfil del paciente que pueda necesitar terapia secuencial. Adicionalmente, en la descripción de la metodología del estudio no está claro si los 6 eventos quirúrgicos en los que se usó la terapia secuencial fueron en seis pacientes diferentes o si hubo pacientes con más de una cirugía. Tampoco se explica la razón por la que se realiza el cambio de la terapia inicial a secuencial en tres de los seis eventos quirúrgicos mencionados (eventos L2, M1 y O1). Por lo descrito se consideró que esta revisión no aporta evidencia para elaborar de una conclusión, sea a favor o en contra, respecto al tratamiento con rFVIIa.




V. DISCUSIÓN

La presente evaluación no ha encontrado evidencia científica directa proveniente de ensayos clínicos respecto al uso de Factor VII activado recombinante como medicamento para el tratamiento de pacientes con hemofilia A severa con presencia de inhibidores y con evento agudo de sangrado o en alto riesgo de sangrado y que hayan tenido respuesta insatisfactoria a aPCC. Además, de las guías de práctica clínica encontradas, ninguna hace recomendaciones para la población mencionada. Tampoco se encontraron revisiones sistemáticas, ni evaluaciones de tecnología. Tres publicaciones, dos del tipo serie de casos y uno de cohorte retrospectiva fueron identificados, pero debido a su calidad metodológica y a la inconsistencia entre los resultados no proporcionan evidencia adecuada que apoye el uso de rFVIIa en la población de interés.



A pesar que las guías existentes mencionan que el rFVIIa y aPCC son similares en efectividad como alternativa para el manejo inicial de pacientes con hemofilia A con títulos elevados de inhibidores, este fundamento es insuficiente para sustentar que luego de falla al tratamiento con aPCC, el rFVIIa pueda ser efectivo. Así, la propuesta, que ha sido generada con sustento en la plausibilidad biológica de que el rFVIIa puede ser una alternativa por tener mayor concentración de factor VII, no ha sido demostrada aún hasta donde se ha encontrado en la presente evaluación de tecnología.



Así, la posibilidad biológica de que rFVIIa pueda ser una alternativa de segunda línea luego que el aPCC no logra ser de beneficio en pacientes con hemofilia A debe ser investigada en futuros estudios clínicos. Lo que existe en la actualidad es evidencia que ambas tecnologías (*i.e.*, el rFVIIa y el aPCC) tienen similar eficacia y seguridad en el tratamiento de hemofilia A con altos niveles de inhibidores (títulos ≥ 5 unidades de Bethesda) como primera línea de tratamiento (pero no como terapias subsecuentes cuando la primera falla). La evidencia científica que ambas tecnologías son de similar beneficio como primera línea de tratamiento en presencia de títulos altos de inhibidores sustenta las recomendaciones encontradas en las guías de que ambas tecnologías pueden ser usadas con muy similar beneficio, lo que hace que su elección dependa del costo del tratamiento. Esta evidencia de similar beneficio de ambas tecnologías proviene de dos estudios clínicos, el estudio de Astermark *et al.* (2007) patrocinado por Baxter BioScience (12) y el de Young *et al.* 2008 patrocinado por Novo Nordisk (13). Estos dos estudios fueron incluidos en una revisión sistemática Cochrane (11), que tuvo el objetivo de comparar de forma directa la eficacia del rFVIIa y del aPCC en el tratamiento de episodios de sangrado agudo en pacientes con hemofilia e inhibidores, corroborando que ambos medicamentos tienen similar perfil de eficacia y seguridad como tratamiento inicial en dichos pacientes. Así, de esta evidencia se puede inferir que, al tener tanto el aPCC y el rFVIIa una eficacia similar como alternativas de tratamiento de primera línea, y siendo que ambos no comparten exactamente el mismo mecanismo de acción, cuando hay una respuesta insuficiente a uno de ellos, existe la

posibilidad que el paciente responda mejor al otro (por ejemplo, responda al rFVIIa después de fallar al tratamiento con aPCC).

Así, la ausencia de datos clínicos, así como la falta de estudios actualizados y la ausencia de guías de práctica clínica adicionales en los grandes grupos evaluadores referenciales internacionalmente (The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC)) con respecto a rFVIIa luego de haber fallado al tratamiento con aPCC, indica que la evidencia científica que respalde el uso de rFVIIa luego de haber fallado a aPCC es muy escasa.

Al no haberse encontrado evidencia que sustente el uso de rFVIIa luego de haber fallado a aPCC, ni existir alternativa en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD de tratamientos en este tipo de pacientes (*i.e.*, con títulos altos de inhibidores y con alto riesgo de evento agudo de sangrado o hemorragia que no responden a aPCC), se acude a la opinión de expertos. Así, en la reunión realizada con los médicos especialistas (Dra. Adriana Bustinza y Dra. Gloria Chumpitaz) se señala que se debe tomar en cuenta que el riesgo de sangrado agudo grave o hemorragia en estos pacientes es muy alto y que es una condición que podría llegar a ser amenazante de la vida, siendo importante considerar todas las alternativas terapéuticas existentes en caso los pacientes no tengan respuesta favorable (detención de sangrado) tras el uso de aPCC, siendo lo único disponible actualmente en el mercado peruano, el rFVIIa.

Además, los médicos especialistas añadieron que, según su experiencia clínica, existe anualmente un estimado de diez pacientes que tendrían la necesidad de usar rFVIIa a nivel de EsSalud - Lima, con al menos un caso severo de manera trimestral. Por esta razón, existiría la necesidad de disponer un tratamiento alternativo al aPCC (FEIBA®), el cual es el único tratamiento disponible actualmente en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Se debe tener en cuenta que en la actualidad, el Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME) publicado con RM 399-2015/MINSA el 25 de junio del 2015, contempla los siguientes medicamentos para trastornos de coagulación: complejo coagulante anti-inhibidor del factor VIII, concentrado de complejo del factor IX (indicado para reversión de anticoagulación con warfarina), concentrado de factor IX (para pacientes con hemofilia B), concentrado factor VIII (para pacientes con hemofilia A), no estando incluido el rFVIIa.

Así, en opinión de los expertos al existir un aspecto biológico por el que ambos medicamentos (rFVIIa y aPCC) son agentes de *by-pass* en el tratamiento de pacientes con hemofilia A severa y títulos elevados de inhibidores, y al tener rutas de acción y concentraciones consideradas diferentes para lograr hemostasia, se considera que es posible tener como alternativa terapéutica la llamada terapia secuencial de ambos



medicamentos solo en el caso que el paciente no presente una respuesta adecuada al aPCC.

Con todo lo expuesto, el uso de Factor VII recombinante activo en el manejo de sangrado activo o alto riesgo de sangrado de pacientes con hemofilia A severa con presencia de inhibidores que no respondan satisfactoriamente a aPCC, se justifica aún con escasa evidencia. Esto se basa en la observación que no se cuenta, para estas circunstancias, con una alternativa de tratamiento en el Petitorio Farmacológico de Essalud y que ante el alto riesgo de muerte o secuela seria se presenta como alternativa de rescate y control de hemorragia.



VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se ha encontrado escasa evidencia que muestre que factor VII recombinante activado (rFVIIa) ofrezca beneficios para los pacientes con diagnóstico de hemofilia A severa con presencia de inhibidores y con alto riesgo de hemorragia de evento agudo de sangrado o hemorragia que hayan usado el concentrado de complejo protrombínico activado (aPCC). Se ha identificado escasa evidencia proveniente de pocos estudios de baja calidad metodológica para los desenlaces clínicamente relevantes establecidos en la pregunta PICO como disminución del dolor referido por el paciente y disminución del volumen del hematoma evaluado el médico tratante.
- Los pacientes de interés de la presente evaluación, han sido tratados previamente con dosis máximas de aPCC, no logrando controlar el evento agudo de sangrado o hemorragia. La situación de sangrado continuo indicaría la presencia de inhibidores del factor VIII, por lo que el paciente requiere ser tratado con alternativas terapéuticas disponibles.
- La población objeto de esta evaluación corresponde a una de alto riesgo que sangrado que puede comprometer la vida del paciente o dejar secuelas serias y discapacidad, y para los que se han agotado las opciones terapéuticas disponibles en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD para controlar el sangrado activo.
- A pesar que la evidencia es escasa y de baja calidad, los especialistas hematólogos tiene la opinión que el rFVIIa constituiría una alternativa terapéutica en los pacientes con diagnóstico de hemofilia A severa con presencia de inhibidores y con alto riesgo de hemorragia de evento agudo de sangrado o hemorragia que hayan usado el concentrado de complejo protrombínico activado (aPCC).
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba por el periodo de un año a partir de la fecha de publicación del presente Dictamen Preliminar el uso de Factor VII recombinante activado (rFVIIa), para el manejo de los pacientes con diagnóstico de hemofilia A severa con presencia de inhibidores y con alto riesgo de hemorragia de evento agudo de sangrado o hemorragia que hayan usado el concentrado de complejo protrombínico activado (aPCC), según lo establecido en el Anexo 1.
- Dado que la evidencia que respalda este uso de rFVIIa es aún muy limitada, se establece que el efecto de rFVIIa se evaluará con los datos de los pacientes que lo hayan recibido por el periodo de vigencia de este Dictamen, para determinar el



impacto de su uso en los desenlaces de interés de este Dictamen. Esta información será tomada en cuenta en la reevaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de usado el medicamento se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, por cada paciente, tres informes con el Anexo 07 de la Directiva 002-IETSI-ESSALUD. El primer informe debe ser remitido luego de las 24 horas de haber sido utilizado el medicamento, el segundo informe de seguimiento luego de la primera semana, y el tercer informe de seguimiento será emitido luego de las 4 semanas.

Desenlaces Clínicos Primarios:



- Disminución de tamaño de lesión (evaluación clínica realizada por el médico solicitante o tratante, evaluación por imágenes de ser disponible) dentro de las 6 horas de colocado el medicamento y posteriormente luego de las 24 horas de colocado el medicamento.
- Evolución clínica a los 7 días y a los 14 días

Desenlaces Clínicos Secundarios:



- Eventos secundarios (trombosis, entre otros).

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Use of prophylaxis to prevent complications of hemophilia. Manucci PM., et al. [ed.] Adv Exp Med Biol. 2001, Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 489, págs. 59-64. Adv Exp Med Biol. 2001;489:59-64.
2. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. White GC 2nd., et al. 3, 2001, Thrombosis and Haemostasis, Vol. 85, págs. 375-576.
3. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. D., DiMichele. 8, 2002, Haemophilia, págs. 280-287. Haemophilia 2002; 8:280-7.
4. Perez Bianco, Raul, y otros. Diagnosis and Treatment of congenital hemophilia with inhibitors a Latin American perspective. Medicina (Argentina). 2008, Vol. 68, págs. 227-242.
5. U.S Food and Drug Administration. [En línea] [Citado el: 2 de Octubre de 2015.] <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/bloodbloodproducts/approvedproducts/licensedproductsblas/fractionatedplasmaproducts/ucm056954.pdf>.
6. European Medicines Agency (EMA). [En línea] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000074/human_med_000936.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
7. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the Management of Hemophilia. Haemophilia. 2da, 2012.
8. Gingeri, A, Mannucci, M y Centres, Italian Association of Haemophilia. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. Haemophilia. 2005, Vol. 11, 6.
9. Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. Guidelines for the treatment of inhibitors in Haemophilia A and Haemophilia B. Junio, 2008.
10. Lloyd-Jones, M, y otros. Control of Bleeding in Patients with Haemophilia A with Inhibitors: a systematic review. Haemophilia. 2003, Vol. 9, págs. 464-520.
11. Iorio, A, y otros. Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived. Cochrane Database of Systematic Reviews . 2010, 8.
12. Astermark, J, y otros. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. Blood. 2007, Vol. 109, 2.
13. Young, G, y otros. Single 270 mcg/kg-dose rFVIIa versus standard 90 mcg/kg - dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. Haemophilia. 2008, Vol. 14, 2.
14. Pruthi, Rajiv, y otros. Haemostatic efficacy and safety of bolus and continuous infusion of recombinant factor VIIa are comparable in haemophilia patients with inhibitors undergoing major surgery. Thrombosis and Haemostasis. 2007, Vol. 98, págs. 726-732.
15. Schneiderman, J, Nugent, D J y Young, G. Sequential therapy with activated prothrombin complex concentrate and recombinant factor VIIa in patients with severe



haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2004, Vol. 10, 4.



16. Gringeri, A, y otros. Sequential combined bypassing therapy is safe and effective in the treatment of unresponsive bleeding in adults and children with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*. 2011, Vol. 17, págs. 630-635.
17. Milo, Danko, y otros. Renal thromboembolism during treatment with recombinant activated factor VII (rFVIIa) in a child with hemophilia B with factor IX inhibitors. *BMC Pediatrics*. 2014, Vol. 14, 315.
18. Zupancic, Silva, y otros. Beyond stopping the bleed: short-term episodic prophylaxis with recombinant activated factor VII in haemophilia patients with inhibitors. *Blood Transfusion*. 2015.
19. Young Ju, Hee, Lim Yang, Hee y Shil Park, Young. The efficacy of bypassing agents in surgery of hemophilia patients with inhibitors. *Blood Research*. 2015, Vol. 50, 3.



IX. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el Factor VII recombinante activado debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

 Diagnóstico/condición de salud	<p>Pacientes de cualquier edad con diagnóstico de Hemofilia A severa, con presencia de inhibidores, que presentan o estén en alto riesgo de presentar evento agudo de sangrado o hemorragia:</p> <ul style="list-style-type: none">• Que tenga títulos de inhibidores de alta respuesta (mayor a 5 unidades Bethesda) o que sea alto respondedor² <p>Uso previo de APCC sin respuesta al tratamiento definida clínicamente por examen físico como persistencia de hemartrosis o hematomas compresivos, u dolor.</p>
 Grupo Etario	Todas las edades
Estado general del paciente	El paciente con sangrado activo usualmente está descompensado por lo que requiere pronta acción terapéutica.
Datos clínicos	Paciente con sangrado activo espontáneo mayor (SCN, Hemorragia digestiva, sangrado articular y/o de partes blandas) o post procedimiento quirúrgico y/o invasivo.

²Un inhibidor es de baja respuesta cuando su nivel se mantiene en <5 UB, y de alto si es ≥5UB. Los inhibidores de alta respuesta tienden a ser persistentes. Si no se les trata durante un período prolongado, los niveles de título pueden caer o incluso ser imposibles de detectar, pero habrá una respuesta anamnésica recurrente en tres a cinco días cuando se apliquen productos de factor específicos (Gulas FMH 2012). Se deberá considerar además si fracasó a una terapia de inmunotolerancia.

<p>Exámenes auxiliares a presentar al momento de la solicitud</p>	<p>Test de Bethesda Diagnóstico de Hemofilia A</p> <p>Informe de evaluación de falla a aPCC debidamente documentado (informe clínico y/o imagenológico).</p>
<p>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de tamaño de lesión (evaluación clínica realizada por el médico solicitante o tratante, evaluación por imágenes de ser disponible) dentro de las 6 horas de colocado el medicamento y posteriormente luego de las 24 horas de colocado el medicamento. • Evolución clínica a los 7 días y a los 14 días • Eventos secundarios (trombosis, entre otros).

