



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 024-DETS-IETSI-2023 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO PROFILÁCTICO DE EMICIZUMAB COMPARADO CON EL CONCENTRADO DE FACTOR VIII EN PACIENTES CON HEMOFILIA A SEVERA SIN INHIBIDORES CONTRA EL FACTOR VIII

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



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

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. Gricel Jesus Chilquillo - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI -EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.

CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Carmen Del Villar Alarcón - médica hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad del uso profiláctico de emicizumab comparado con el concentrado de factor VIII en pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores contra el factor VIII. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 024-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.



RESUMEN EJECUTIVO

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 informe que expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso profiláctico de emicizumab comparado con el concentrado del factor VIII para el tratamiento de pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores contra el factor VIII (FVIII). Así, la Dra. Carmen del Villar Alarcón, especialista en hematología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico emicizumab no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con los médicos especialistas en hematología Dra. Carmen Del Villar Alarcón perteneciente al Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

| | |
|---------------------|---|
| Población | Pacientes con diagnóstico de hemofilia A severa [†] sin inhibidores del factor VIII |
| Intervención | Emicizumab (profiláctico)* |
| Comparador | Concentrado de factor VIII (CFVIII)** |
| Desenlace | Frecuencia de episodios hemorrágicos Sangrado articular Calidad de vida Eventos adversos |

[†] Incluye pacientes con hemofilia moderada con un fenotipo severo

*Administración subcutánea profiláctica: 3 mg/kg una vez por semana por cuatro semanas, luego 1.5 mg/kg cada semana o 3 mg/kg cada dos semanas o 6 mg/kg cada cuatro semanas.

**Administración profiláctica endovenosa: 500 o 250UI aplicado 2 o 3 veces/semana



II. ASPECTOS GENERALES

La hemofilia A es una coagulopatía, enfermedad hematológica, ligada al cromosoma X con un patrón de herencia recesiva, que causa una deficiencia del factor VIII (FVIII) de la coagulación. Es considerada una enfermedad rara o huérfana, de afección casi exclusiva de varones, aunque, las mujeres suelen ser portadoras y, en casos raros, también pueden presentar síntomas. La hemofilia tiene prevalencia aproximada de 1.2 millones de personas a nivel mundial, del cual, entre un 80 a 85 % son casos de hemofilia A (Srivastava 2020). Mientras que la frecuencia de la hemofilia A severa es de 6 casos por 100.000 hombres (Lorio 2019). En un estudio observacional en Perú (Claussen, 2019), la hemofilia A ocupó la posición cuatro dentro de las enfermedades raras y huérfanas. El grado de las manifestaciones hemorrágicas en los pacientes con hemofilia se correlaciona con la severidad de deficiencia del factor de coagulación. La hemofilia A se clasifica según el nivel del FVIII en severa (< 1 % del valor normal), moderada (1-5 % del valor normal) o leve (> 5 % del valor normal) (Martínez 2018). Asimismo, se evalúa y cuantifica la presencia de inhibidores contra el FVIII, mediante el método de Bethesda, que fue posteriormente modificada por Nijmegen. Un valor igual o superior a 0,6 UB/mL es indicativo de la presencia de inhibidores (Miller et al. 2013).

La hemofilia A severa se caracteriza por episodios frecuentes de hemorragia espontánea, que afecta predominantemente a las articulaciones y los músculos, así también, los órganos internos también sufren estos episodios. Todos estos acontecimientos conllevan a un tratamiento de por vida para evitar complicaciones hemorrágicas, aumento de discapacidad y alta mortalidad que afectan de manera importante la calidad de vida y genera un alto impacto económico individual y colectivo (Rivera 2016). El tratamiento para aquellas personas con hemofilia A severa sin inhibidores del FVIII es administrar un concentrado de FVIII, que viene siendo un sustituto del FVIII deficiente, el objetivo es prevenir episodios hemorrágicos. Sin embargo, un rango del 20 al 30 % de los pacientes tratados pueden desarrollar anticuerpos llamados inhibidores contra los tratamientos sustitutos con FVIII (Kasper 2004). Por lo tanto, el manejo de estos pacientes genera la búsqueda de nuevas alternativas preventivas y de tratamiento. En la última década, se dispone de una nueva opción para el tratamiento profiláctico, un anticuerpo monoclonal llamado emicizumab, el cual se administra a pacientes con alto riesgo de hemorragias (mayo, ©2023. UpToDate).

En el Petitorio Farmacológico de EsSalud se cuenta con el concentrado de FVIII para el manejo de pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores contra el FVIII, el cual se emplea para prevenir episodios o tratar eventos hemorrágicos. Sin embargo, el tratamiento profiláctico de concentrado de FVIII requiere infusiones intravenosas frecuentes, aproximadamente de 2 a 4 veces por semana, según la evaluación clínica de cada paciente, en caso de dificultad de acceso venoso, se hace uso de inserción de un dispositivo de acceso venoso central. En tal sentido, los especialistas de la institución



han propuesto el uso de emicizumab, como una opción de tratamiento profiláctico, el cual administra por vía subcutánea con una frecuencia reducida, pudiendo tener un mejor perfil profiláctico de eficacia y seguridad, respecto a eventos hemorrágicos con el concentrado de FVIII en la población de pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores contra el FVIII.

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal biespecífico humanizado modificado de inmunoglobulina G4 (IgG4), que se une a dos factores de coagulación, el factor IXa y el X, como parte de la secuencia de reacciones en la coagulación sanguínea; tiene un peso molecular aproximado de 145.6 KDa y es producido en células de mamífero diseñadas genéticamente (ovario de hámster chino). Emicizumab está disponible como solución en viales de dosis única de 30, 60, 105 y 150 mg con el nombre comercial de Hemlibra (La Roche). Asimismo, emicizumab no tiene relación estructural u homología de secuencia con el FVIII; por tal motivo, no induce ni amplifica el desarrollo de inhibidores del FVIII (EMA 2018, FDA 2017).

En noviembre de 2017, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE. UU aprobó emicizumab, por primera vez, para prevenir o disminuir los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A que han desarrollado anticuerpos, llamados inhibidores del FVIII. Mientras que, en octubre del 2018, fue aprobado como profilaxis en pacientes adultos y pediátricos (recién nacidos y mayores) con hemofilia A con o sin 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 (concentrado complejo de protrombina activado) > 100 U/kg durante 24 horas o más durante la profilaxis de emicizumab (FDA 2018). 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 semanalmente mediante una inyección subcutánea, lo que lo hace más conveniente que los agentes de derivación¹ (EMA 2018). Se resalta, que tanto la FDA como la EMA aprobaron el uso profiláctico de emicizumab para población adulta y pediátrica.

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) autorizó el uso de emicizumab desde diciembre de 2019, con los números de registro sanitario BE01130, BE01131, BE01132, BE01133 para dosis viales de 30 mg/1 mL, 60 mg/0.4 mL, 105 mg/0.7 mL, 150 mg/1 mL, respectivamente, bajo el nombre comercial Hemlibra, solución inyectable, manufacturada por La Roche registration GMBH, y comercializada por Roche Farma S.A, descrito en la Tabla 2, para prevenir o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A. La dosis

¹ Se usan para el tratamiento y la prevención de complicaciones hemorrágicas en pacientes con hemofilia A o B que desarrollan aloanticuerpos FVIII o FIX (llamados inhibidores) e incluyen el concentrado de complejo protrombínico activado y el factor VII recombinante activado (Blanchette et al, 2014).



recomendada es de 3 mg/kg por inyección subcutánea una dosis semanal durante cuatro semanas, seguida de las dosis de mantenimiento: 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).

Los eventos adversos (EA) más frecuentes de emicizumab consisten en reacciones en el lugar de la inyección, cefalea y artralgias, además de eventos como la microangiopatía trombótica y el tromboembolismo en pacientes que recibieron un tratamiento a demanda con el concentrado complejo protrombínico activado, mientras también se administraba emicizumab (FDA 2017).

La tabla 2 muestra los registros sanitarios vigentes de emicizumab en Perú (DIGEMID – MINSA)²

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

| Nº | Registro sanitario | Nombre | Titular del registro |
|----|--------------------|----------------------|-------------------------|
| 1 | BE01230 | Hemlibra® 30mg/1mL | Roche Farma (Peru) S.A. |
| 2 | BE01231 | Hemlibra® 60mg/0.4mL | Roche Farma (Peru) S.A. |
| 3 | BE01232 | Hemlibra®105mg/0.7mL | Roche Farma (Peru) S.A. |
| 4 | BE01233 | Hemlibra®150mg/1mL | Roche Farma (Peru) S.A. |

La tabla 3 muestra los registros sanitarios vigentes de factor VIII en Perú (DIGEMID – MINSA)

Tabla 3. Registros sanitarios vigentes de factor VIII (octanate) en Perú.

| Nº | Registro sanitario | Nombre | Titular del registro |
|----|--------------------|-----------------|------------------------|
| 1 | BE00785 | Octanate 250 UI | GREY INVERSIONES S.A.C |
| 2 | BE00784 | Octanate 500 UI | GREY INVERSIONES S.A.C |

La tabla 4 muestra los costos sanitarios del tratamiento con emicizumab (intervención) y octanate (comparador) por paciente, se incluye únicamente el costo del medicamento.

²La DIGEMID reconoce esta lista de medicamentos como productos biológicos. Según la DIGEMID, y con base en el Decreto Supremo N.º 013-2016/SA "Reglamento que regula la Inscripción y Reinscripción de Productos Biológicos que optan por la vía de la Similitud", un producto biológico similar es un producto que en términos de calidad, seguridad y eficacia es similar a un producto biológico de referencia



Tabla 4. Costo sanitario con emicizumab y concentrado de FVIII por paciente en Perú.

| Nombre* | Precio/unidad | Dosis recomendada | Costo mensual** | Costo anual (‡) |
|--------------------------|---------------|--|--|---|
| Hemlibra 30 mg/1mL | ----- | 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. | ----- | ----- |
| Hemlibra 60 mg/0.4mL | S/ 11,214.72* | | Carga: S/. 134,576.64 a.S/. 89,717.76 b.S/. 67,288.32 c.S/. 56,073.60 | a.S/ 1,121,472 b.S/ 874,748.16 c.S/ 751,386.24 |
| Hemlibra 105 mg/0.7mL | S/ 19,625.76* | | Carga: S/. 157,006.08 a.S/. 78,503.04 b.S/. 78,503.04 c.S/. 58,877.28 | a.S/ 1,020,539.52 b.S/ 1,020,539.52 c.S/ 804,656.16 |
| Hemlibra 150 mg/1mL | ----- | | ----- | ----- |
| Octanate 250 UI | S/. 239.000 | Dosis recomendada a largo plazo, en casos severos de hemofilia 20 - 40UI/kg [¶] | S/. 11,472 – 22,944 | S/. 137,664 - 275,328 |
| Octanate 500 UI | S/. 498.000 | | S/. 11,952 – 23,904 | S/. 143,424 - 286,848 |

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

(**) Los costos de emicizumab y concentrado de FVIII se calcularon asumiendo un peso corporal de 50 kg y utilizando el costo total del vial suponiendo desperdicio.

(‡) Emicizumab: Incluye el costo de un mes de dosis de carga más los once meses de la dosis de mantenimiento, según concentración de emicizumab. Concentrado de FVIII: incluye el costo por 12 meses.

(¶) Se considera el requerimiento de una aplicación de 3 veces por semana.

De lo expuesto previamente, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso profiláctico de emicizumab comparado con el concentrado de FVIII en los pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores contra el FVIII.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática, exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso profiláctico de emicizumab comparada con el concentrado de FVIII para el tratamiento de pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores del factor VIII. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.



Se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como PubMed, The Cochrane Library, Web of science y en LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud). 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 British Society for Haematology (BSH), 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.

Se elaboró estrategias de búsqueda que contenían términos relacionados a la población de interés y la intervención. Se emplearon términos MeSH³, términos generales, y términos de lenguaje libre.

Los términos se conjugaron con operadores booleanos acordes a 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 el flujograma en la sección IV (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 4 del material suplementario.

Los registros bibliográficos obtenidos luego de la búsqueda en cada una de las bases fueron importados al programa de gestión de referencias Zotero (Center for History and New Media – CHNM- de la Universidad George Mason) donde se fusionaron y

³ Los términos MeSH (Medical Subject Headings, en castellano "encabezados de temas médicos") es un vocabulario controlado de términos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.



posteriormente se eliminó los duplicados. Después se generó un archivo con la extensión Refman RIS, el cual fue importado al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.gcri.org/>). En dicho aplicativo, dos evaluadores del equipo técnico del IETSI evaluaron y seleccionaron de forma ciega y por separado los títulos y resúmenes de los registros relacionados con la pregunta PICO validada. Posteriormente, un evaluador examinó los estudios seleccionados en texto completo.

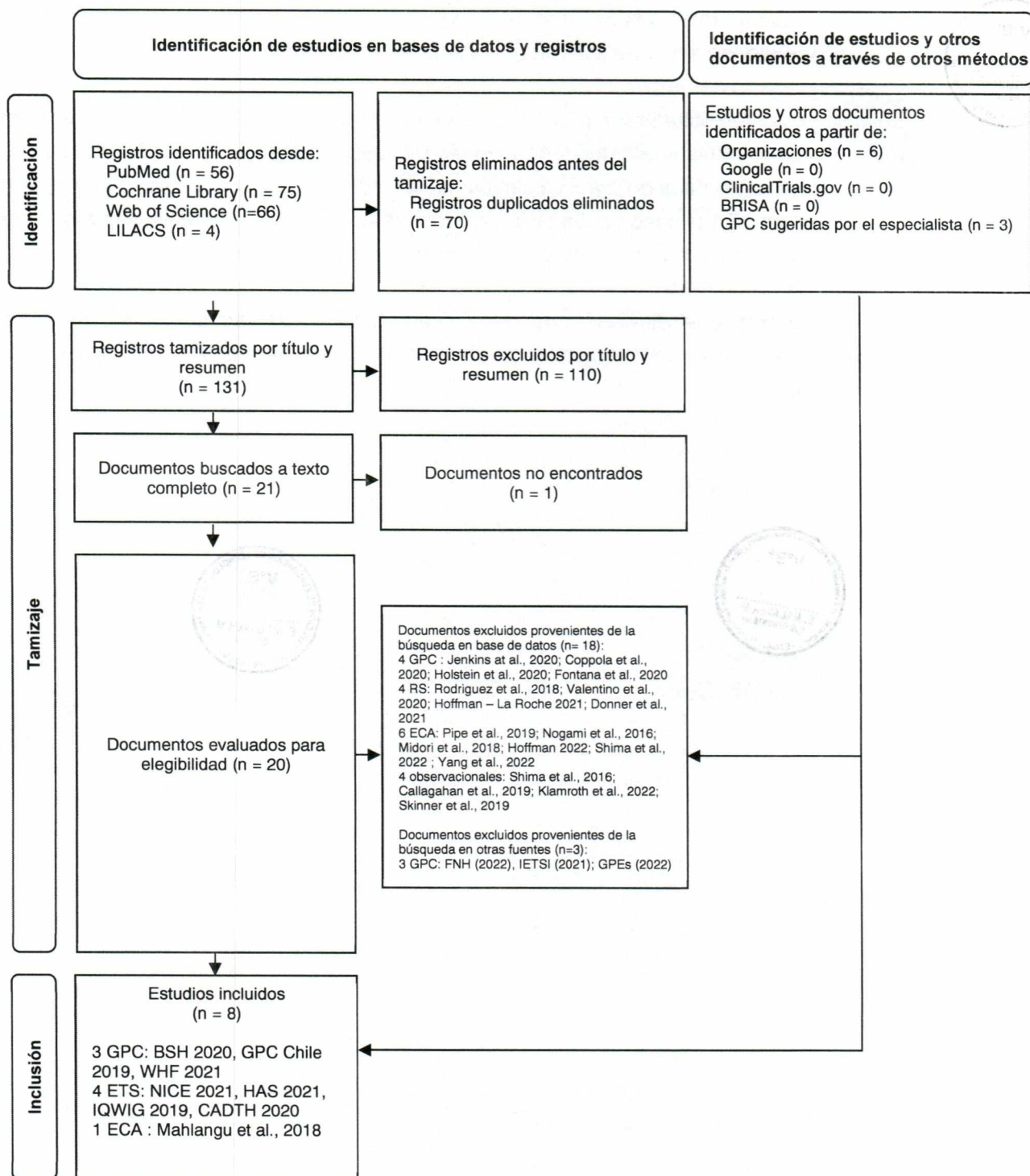
En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) que permitían responder a la pregunta PICO validada. En el caso de las GPC, 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 mayo 2023.



IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; EC: ensayo clínico, ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; BSH: British Society for Haemophilia; WHF: World Federation de Hemophilia; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; HAS: La Hauté Autorité de Santé, IQWIG: Institute for Quality and Efficiency in Health Care, CADTH: Canada's Drug and Health Technology Agency.

Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71



Luego de la búsqueda bibliográfica, se incluyeron tres GPC elaboradas por la British Society for Haemophilia (BSH), World Federation de Hemophilia (WFH) – Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition (2020, corregida el 2021) y la guía de práctica clínica de Hemofilia de Chile, edición actualizada al 2019. Además, cuatro evaluaciones de tecnologías sanitarias: The National Health Service (NHS 2019), Haute Autorité de Santé (HAS 2019), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG 2019) y Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2021). Una revisión sistemática (Reyes et al., 2019) y un ECA de fase III, NCT02847637 – HAVEN 3 (Mahlangu et al., 2018).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La guía de la Sociedad Británica de Hematología (BSH) del 2020 expone el uso profiláctico de un factor sustituyente, en niños y adultos con hemofilia A y B. La guía refiere que en el ítem de emicizumab no se realizó gradación de las recomendaciones. Sin embargo, la guía es relevante para responder la pregunta PICO, porque emite una recomendación basada en consenso de expertos, sugiere el uso profiláctico de emicizumab como alternativa a la profilaxis con FVIII en pacientes mayores de 2 años con hemofilia A severa sin inhibidores contra el FVIII. Además, recomienda precaución en menores de 2 años tanto para pacientes con o sin inhibidores debido a la evidencia limitada. La guía se apoyó en la evidencia del ECA HAVEN 3.

La guía de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) 3era edición sobre el manejo de la hemofilia proporciona un marco de atención médica integral para la hemofilia. Las recomendaciones son basadas en consenso de expertos y no incluyen gradación. La FMH emite una recomendación basada en consenso de expertos a favor del uso profiláctico regular de emicizumab para los pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores contra el FVIII. Se menciona que la profilaxis con emicizumab evita la hemartrosis, el sangrado espontáneo y por disrupción. Sin embargo, se señala que hay pocos datos a largo plazo sobre los resultados de los pacientes con dicho enfoque. En esta misma población, también se recomienda la profilaxis con concentrados de factor de coagulación. La recomendación de emicizumab se basó en la evidencia del ECA HAVEN 3.

La guía de práctica clínica de hemofilia de Chile (Soto et al., 2019), tuvo su primera publicación en el 2013 y a pesar de que metodológicamente no detalla la evaluación llevaba a cabo, si expone aspectos generales metodológicos que utiliza el Ministerio de salud de Chile para realizar y sintetizar su evidencia. Las recomendaciones sobre el manejo de la hemofilia fueron elaboradas de acuerdo al Sistema GRADE. Con un grado de recomendación condicional y una certeza de evidencia baja, la guía menciona lo siguiente: “En pacientes con Hemofilia A con fenotipo sangrante con o sin inhibidores



se sugiere el uso profiláctico de anticuerpos monoclonales por sobre el concentrado de factor VIII” la recomendación se basó en la RS con metaanálisis de Reyes et al.

La ETS del Servicio Nacional de Salud (NHS) de Inglaterra (NHS 2019) tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso profiláctico de emicizumab en personas con hemofilia A congénita severa que no tienen inhibidores del factor VIII (en todas las edades). La evaluación parte prioritariamente de los resultados del ECA HAVEN 3 (emicizumab vs no profilaxis) y una comparación antes-después de uno de los brazos del estudio HAVEN 3 (emicizumab vs FVIII) (Mahlangu et al 2018 – se desarrolla en el ítem de ECA). La evaluación considera que los resultados del HAVEN 3 fueron determinantes para recomendar el uso profiláctico de emicizumab como alternativa al uso profiláctico de FVIII en pacientes con hemofilia A congénita severa sin inhibidores del factor VIII. Sobre la comparación de interés, emicizumab vs FVIII, los autores señalan que los resultados del estudio antes-después sugieren que emicizumab puede ser al menos tan efectivo como la profilaxis con FVIII, pero que la comparación no ha sido adecuada.

La Haute Autorité de santé (HAS) a través de una evaluación sanitaria determinó desde su primera publicación en el 2018 que emicizumab es una alternativa de uso al concentrado de FVIII en pacientes con hemofilia A con inhibidores, respondedores fuertes. La última actualización del 2019, agrega a su indicación terapéutica la recomendación de uso profiláctico con emicizumab como alternativa a los concentrados de FVIII en pacientes con hemofilia A congénita severa sin inhibidores. La información compilada parte de los ECA HAVEN 3 y HAVEN 4 (estudio de un solo brazo). Además, la evaluación sugiere mejoras en la forma de presentación farmacéutica de emicizumab, lo que facilita su uso y manejo entre los usuarios. Considerando la eficacia relevante de emicizumab vs la no profilaxis en prevenir el sangrado, y la falta de demostración de eficacia superior sobre la profilaxis con FVIII, la HAS catalogó el valor clínico añadido de emicizumab vs los concentrados de FVIII como menor.

El IQWiG de Alemania evaluó el beneficio adicional de emicizumab en comparación con FVIII para la profilaxis de rutina de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A grave sin inhibidores del factor VIII. Se revisó la evidencia del estudio HAVEN 3 (comparación antes-después de un brazo del estudio) y una revisión sistemática con metaanálisis (Reyes, 2019). La agencia concluyó que no hubo ningún ECA relevante sobre la comparación directa de emicizumab vs FVIII. Además, refirió que tanto la comparación indirecta del metaanálisis como la comparación antes-después del estudio HAVEN 3 no fueron útiles para elaborar conclusiones sobre el beneficio adicional que aporta emicizumab vs FVIII. En consecuencia, el IQWiG concluyó que el beneficio añadido de emicizumab no había sido demostrado.

El comité canadiense de expertos de productos de proteínas plasmáticas (CPEC) de la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH) realizó una revisión



tecnológica sanitaria de emicizumab en el tratamiento profiláctico de pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores. La recomendación se centró en el análisis de los estudios HAVEN 3 (ECA de emicizumab vs no profilaxis, y el estudio antes-después de emicizumab vs FVIII) y HAVEN 4 (estudio de un solo brazo), una RS con MA en red, y una evaluación económica. Se describe que las limitaciones de los estudios HAVEN 3 y 4 incluyeron el diseño etiqueta abierta y la ausencia de evidencia comparativa directa aleatoria entre emicizumab y profilaxis con FVIII. Las limitaciones del MA en red incluyeron el pequeño número de estudios y la alta heterogeneidad entre los estudios. Según la CADTH, la magnitud del beneficio clínico comparativo de emicizumab vs FVIII fue incierta. A pesar de ello, CADTH recomendó el uso profiláctico de rutina de emicizumab en pacientes con hemofilia A congénita severa sin inhibidores del FVIII condicionado a un descuento en el precio del medicamento de al menos 89 %.

La RS con MA en red de Reyes et al., 2019, tuvo como objetivo comparar la eficacia de emicizumab y profilaxis con FVIII en pacientes con hemofilia A sin inhibidores. Se incluyeron cuatro ECA, uno que comparó emicizumab vs la no profilaxis (HAVEN 3) y tres que compararon la no profilaxis vs la profilaxis con FVIII (A-LONG, LEOPOLD 2 y SPINART). Los resultados mostraron que la tasa anual de hemorrágicas tratadas fue más baja en emicizumab respecto del tratamiento a demanda de FVIII, RR = 0,36 (ICr 95 %, 0,13 a 0,95, I² = 98 %). No se reportaron resultados para otros desenlaces de interés. El análisis está limitado por el pequeño número de ensayos, un alto grado de heterogeneidad clínica y estadística entre los estudios incluidos y definiciones inconsistentes o poco claras de los desenlaces de hemorragia. Sin dejar de mencionar la alta imprecisión del resultado, con un intervalo que va desde 0.13 hasta 0.95, donde el extremo se aproxima al valor de la no diferencia RR = 1.

El estudio HAVEN 3 (Mahlangu, 2018) es un ECA, multicéntrico, de etiqueta abierta y de fase III, a través del cual se obtuvo la autorización comercial para emicizumab. Es un estudio financiado por el fabricante de emicizumab F. Hoffmann – La Roche. El objetivo del HAVEN 3 fue evaluar la eficacia y seguridad del uso profiláctico con emicizumab vs la no profilaxis en pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores del factor VIII. Respecto a los criterios de elegibilidad, HAVEN 3 incluyó pacientes a partir de los 12 años de edad, con el diagnóstico de hemofilia A congénita severa (actividad de FVIII endógeno < 1 %), sin inhibidores (< 0,6 UB/mL, que recibieron tratamiento episódico y/o profiláctico con el concentrado de FVIII).

El estudio HAVEN 3, enroló 152 participantes, quienes fueron distribuidos en cuatro grupos. Los 89 participantes que habían recibido tratamiento episódico con concentrado de FVIII se les asignó aleatoriamente al grupo A, B y C, (en una proporción de 2:2:1, con 36, 35 y 18 pacientes que conformaron los grupos A, B y C, respectivamente) los dos primeros recibieron emicizumab profiláctico (el primero, una vez por semana, y el segundo, cada dos semanas), y el grupo C no recibió profilaxis. Mientras que los 63 participantes asignados al grupo D, no fueron aleatorizados, procedían de un estudio



previo no intervencionista (NCT02476942, estudio antes-después de HAVEN 3), de ellos 48 participantes habían recibido, previamente, tratamiento profiláctico con concentrado de FVIII.

El cálculo del tamaño de muestra se basó en consideraciones clínicas. Se estimó que una muestra de 34 participantes en cada grupo aleatorizado de emicizumab y 17 en el grupo control, proporcionaría un poder de más del 90 % a un nivel de significancia bilateral de 0.05 para detectar un tamaño del efecto (es decir, la razón de tasas de eventos hemorrágicos en 1 año, definida como la tasa en un grupo de emicizumab dividida por la tasa en el grupo C, que no había recibido profilaxis) de $4/14 = 0.29$.

El estudio HAVEN 3 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. La medición de la calidad de vida, en los participantes, fue por medio del cuestionario Haem-A-QoL.

Asimismo, HAVEN 3 tuvo un periodo de estudio de 24 semanas, en las que, si se presentaban episodios hemorrágicos en cualquiera de los grupos, se administraba concentrado de FVIII o emicizumab tan pronto como ocurría el evento.

La administración de emicizumab profiláctico en HAVEN 3 fue por vía subcutánea, en dosis de 3,0 mg por kilogramo de peso corporal semanalmente, durante cuatro semanas, seguido por la dosis de mantenimiento de 1,5 mg por kilogramo por semana (grupo A) y de 3,0 mg por kilogramo de peso corporal cada dos semanas (grupo B) durante 24 semanas, el grupo C no recibió profilaxis, y el grupo D recibió el mismo régimen que el grupo A. Los pacientes tuvieron una mediana de 38,0 años y un rango que fluctuó entre los 13 a 77 años. Tres personas no completaron de forma continua durante las 24 semanas (valor de punto de corte de datos): dos pacientes (uno en grupo A y otro en grupo B) abandonaron el ensayo, y un paciente (grupo B) discontinuó el tratamiento profiláctico con emicizumab debido a efectos adversos con emicizumab.

En relación a la evaluación de la tasa anualizada de eventos hemorrágicos tratados (desenlace primario) se dieron 1,5 eventos (IC del 95%, 0,9 a 2,5) con el régimen una vez a la semana de emicizumab (grupo A) y 1,3 eventos (IC del 95 %, 0,8 A 2,3) con la dosis de emicizumab cada dos semanas (grupo B), en comparación con 38,2 eventos (IC del 95 %, 22,9 a 63,8) sin profilaxis (grupo C). Así, la tasa fue 96 % menor en el grupo A y 97 % menor en el grupo B ($p < 0,001$ para ambas comparaciones) Los resultados secundarios evidenciaron una tasa anualizada de todos los eventos hemorrágicos de 2,5 eventos (IC del 95 %, 1,6 a 3,9) (grupo A) y 2,6 eventos (IC del 95 %, 1,6 a 4,3) (grupo B) comparado con 47,6 eventos en el grupo control (IC del 95 %, 28,5 a 79,6). Se informaron resultados similares para eventos de hemorragia



espontánea, eventos de hemorragia articular y eventos de hemorragia en articulaciones diana. Mientras que en el grupo D (análisis intraindividual; comparación antes-después), la tasa anualizada de eventos hemorrágicos tratados fue 1,5 eventos (IC del 95 %, 1,0 a 2,3), estando en tratamiento con emicizumab, en comparación con 4,8 eventos (IC 95 %, 3,2 a 7,1) durante el tratamiento previo profiláctico con FVIII, estos resultados indicaron una tasa que fue 68 % más baja que la tasa con FVIII ($p < 0,001$).

De los resultados sobre eventos adversos, no se reporta resultados de seguridad comparativa entre emicizumab vs FVIII ni emicizumab vs la no profilaxis. Se informó un total de 543 eventos en 127 participantes de 150 que recibieron emicizumab profiláctico, de los cuales 14 fueron considerados eventos adversos graves. Los eventos más frecuentes fueron reacciones a nivel del sitio de inyección, todas de grado⁴ 1 o 2. Un participante se retiró del estudio debido a eventos adversos leves, de acuerdo al reporte de los investigadores. No se presentó ningún desenlace mortal, microangiopatía trombótica ni eventos trombóticos, tampoco se detectó presencia de inhibidores de FVIII entre aquellos que recibieron emicizumab.

Los resultados respecto de la calidad de vida se obtuvieron de la subescala de salud física del cuestionario de calidad de vida de hemofilia para adultos, Haem-A-QoL. Sin embargo, en la ECA no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida entre los pacientes que recibieron o no emicizumab.

La evidencia de HAVEN 3 para la comparación de interés es de muy baja calidad. Solo se tiene el estudio observacional antes-después con un grupo de pacientes ($n=48$) que habían sido previamente tratados con FVIII, pero este tipo de diseño no permite elaborar conclusiones de causa-efecto. Esto porque al no existir un proceso de aleatorización entre los grupos de comparación (emicizumab vs concentrado de FVIII) 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 diferentes factores de confusión, como un seguimiento más cercano de los pacientes dado el contexto controlado del estudio. Además, en el “antes” los pacientes recibieron FVIII de manera no controlada, es decir, de acuerdo a la práctica clínica, contrario al “después” que fue en un contexto controlado. En la publicación hay un análisis utilizando los pacientes que se adhirieron al tratamiento con FVIII ($n = 21$) y se pierde la significancia estadística (IC 95 % se sobreponen). De manera adicional, no se menciona en qué se basó la selección de este grupo de pacientes ($n = 48$, grupo D), por lo que no podemos descartar sesgo de selección. Además, el estudio HAVEN 3 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. De manera similar, no hubo cegamiento en la medición de los resultados, lo que aumenta el riesgo

⁴ Según la escala de clasificación de toxicidad de la Organización mundial de la Salud (OMS). Grado 1 es leve, grado 2 es moderado, el grado 3 es grave; el grado 4 pone en peligro la vida y el grado 5 es la muerte.



de sesgo de detección, prioritariamente en la evaluación de los desenlaces subjetivos o blandos, como la calidad de vida. Finalmente, 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) Aunque todas las GPC recomiendan el uso profiláctico de emicizumab en la población objetivo del dictamen, también se recomienda el uso profiláctico de FVIII en estos pacientes. 2) La evidencia clave citadas en todas las guías y ETS sobre el uso profiláctico de emicizumab proviene del estudio HAVEN 3 y, en particular, para la comparación de emicizumab vs FVIII, se cita una comparación antes-después de uno de los brazos del estudio HAVEN 3 y una RS con MA en red. 3) Sobre esta evidencia, en general, las ETS refieren que no es adecuada para elaborar conclusiones sobre una eficacia superior con emicizumab vs FVIII, por ello todas, con excepción de IQWiG recomiendan emicizumab como una alternativa al uso profiláctico de FVIII. IQWiG concluye que el beneficio clínico de emicizumab vs FVIII no fue demostrado. 4) No hay evidencia de ECA que comparen profilaxis con emicizumab vs profilaxis con FVIII en la población de interés. 5) La evidencia para la comparación de interés es limitada y de muy baja calidad, se tiene un estudio observacional antes-después, sin embargo, este tipo de diseño no permite elaborar conclusiones de causa – efecto. En relación al metaanálisis en red, el análisis se encuentra limitado por el número de ensayos incluidos, y el alto grado de heterogeneidad clínica y estadística entre aquellos estudios incluidos, además hubo una alta imprecisión en el resultado, con un intervalo que va desde 0,13 a 0,95, donde el extremo superior se aproxima al valor de la no diferencia $RR = 1$. 6) Así, el beneficio que aporta emicizumab en el contexto evaluado es incierto. 7) La población objetivo de la presente evaluación tiene una alternativa de tratamiento en EsSalud que es el uso profiláctico de FVIII, que es el estándar de atención y sigue siendo recomendado en las GPC para la población de interés.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de emicizumab en pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anonymous. 2018. «Hemlibra». Text. European Medicines Agency. 17 de septiembre de 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra>.
- AGREE, Appraisal of Guidelines Research and Evaluation. 2009. «Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica.» 1 de mayo de 2009. http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREEII.pdf.
- Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definiciones en hemofilia: comunicación de la SSC de la ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1935-1939
- CADTH “Canada’s Drug and Health Technology Agency” CADTH reimbursement recommendation. Emicizumab (Hemlibra – Hoffmann – La Roche LTD.) https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/ST0651%20Hemlibra%20-%20CPEC%20Final%20Recommendation%20December%202023%2C%202020_for%20posting.pdf
- Carlos-Rivera, Fernando, Ricardo Gasca-Pineda, y Abraham Majluf-Cruz. s. f. «Impacto Económico de la Hemofilia tipo A y B en México». *Gaceta Médica de México*., 11.
- Claussen G, Gutierrez A. 2021. “Características socioeconómicas y costos de enfermedades raras y huérfanas en el Perú, 2019”. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 21(4), 732-740.
- Franchini, Massimo, Giuseppe Marano, Ilaria Pati, Fabio Candura, Samantha Profili, Eva Veropalumbo, Francesca Masiello, et al. 2019. «Emicizumab for the Treatment of Haemophilia A: A Narrative Review». *Blood Transfusion*, junio. <https://doi.org/10.2450/2019.0026-19>.
- HAS “La Haute Autorité de Santé” Commission de la Transparence Avis 2019. Emicizumab. HEMLIBRA 30mg/ml, 150mg/ml, solution injectable. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18213_HEMLIBRA_PIS_INS_Avis1_CT18213.pdf
- Hay, Charles R M. 2006. «The Epidemiology of Factor VIII Inhibitors», 7.
- Hey, Spencer P., Kimmelman J. 2014. «The questionable use of unequal allocation in confirmatory trials». *Neurology* 82 (1): 77-79. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000438226.10353.1c>.
- IETSI-EsSalud. 2021. «Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de Hemofilia». Setiembre del 2021. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/09/GPC-Hemofilia_V.-Ext.-Anexos.pdf
- IQWiG “The German Institute for Quality and Efficiency in Health Care”, 2019. IQWiG REPORTS COMMISSION NO. A19-26. Emicizumab (haemophilia A)–Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V. 2019.
- Lundh, A, J Lexchin, B Mintzes, Schroll Jb, and L Bero. 2017. 'Industry Sponsorship and Research Outcome (Review).' *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. doi:10.1002/14651858. MR000033. pub3. www.cochranelibrary.com.



- Mahlangu, J., Oldenburg, J., Paz-Priel, I., Negrier, C., Niggli, M., Mancuso, M. E., ... & Kruse-Jarres, R. (2018). Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 379(9), 811-822.
- 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.
- Miller CH, Rice AS, Boylan B, et al. Comparison of clot-based, chromogenic and fluorescence assays for measurement of factor VIII inhibitors in the US Hemophilia Inhibitor Research Study. *J Thromb Haemost* 2013; 11:1300-9
- NICE «NHS England» Clinical Commissioning Policy: Emicizumab as prophylaxis in people with severe congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors (all ages)». <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/08/1819-Emicizumab-as-prophylaxis-in-people-with-severe-congenital-haemophilia-A-without-factor-VIII-inhibitors.pdf>.
- Oldenburg, J., Mahlangu, J. N., Kim, B., Schmitt, C., Callaghan, M. U., Young, G., Santagostino, E., Kruse-Jarres, R., Negrier, C., Kessler, C., Valente, N., Asikanius, E., Levy, G. G., Windyga, J. & SHIMA, M. 2017. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*.
- Rayment, R., Chalmers, E., Forsyth, K., Gooding, R., Kelly, A. M., Shapiro, S., ... & British Society for Haematology. (2020). Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *British journal of haematology*, 190(5), 684-695.
- Research, Center for Drug Evaluation and. 2019. «FDA Approves Emicizumab-Kxwh for Hemophilia A with or without Factor VIII Inhibitors». FDA, diciembre. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-emicizumab-kxwh-hemophilia-or-without-factor-viii-inhibitors>.
- Reyes, A., Révil, C., Niggli, M., Chebon, S., Schlagmüller, S., Flacke, J. P., ... & Edwards, S. C. (2019). Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and subgroup analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. *Current Medical Research and Opinion*, 35(12), 2079-2087.
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co-authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(suppl 6): 1-158. Doi: 10.1111/hae.14046. Epub 2020 Aug 3. Erratum in: *Haemophilia*. 2021 Jul;27(4):699. PMID: 32744769
- Soto V, Neira C, Herrera P, et al., 2020; Guía de Practica Clínica de Hemofilia 2019. Ministerio de Salud de Santiago de Chile: Minsal. <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-og-es/hemofilia/recomendaciones-grade/etd1/>
- White, G. C., 2nd, Rosendaal, F., Aledort, L. M., Lusher, J. M., Rothschild, C., Ingerslev, J., Factor, V. & Factor, I. X. S. 2001. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and



standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*, 85, 560.

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. <https://doi.org/10.1111/hae.12642>

Yang, R., Wang, S., Wang, X., Sun, J., Chuansumrit, A., Zhou, J., ... & Zhao, X. (2022). Prophylactic emicizumab for hemophilia A in the Asia-Pacific region: A randomized study (HAVEN 5). *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 6(2), e12670.



VIII. 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: mayo 2023 | Resultado |
|---------------|--|-----------|
| Estrategia | #1 (Hemophili*[Mesh] OR Hemophili*[tiab] OR Factor VIII[tiab] OR Factor 8[tiab]) "Hemophilia A"[MeSH Terms] OR "haemophili*" [Title/Abstract] OR "factor viii" [Title/Abstract] OR "factor 8" [Title/Abstract] | 38299 |
| | #2 "emicizumab" [Title/Abstract] OR "hemlibra" [Title/Abstract] | 472 |
| | #3 (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])) | |
| | #4 #1 AND #2 AND #3 | 56 |

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

| Base de datos | Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/) Fecha de búsqueda: mayo 2023 | Resultado |
|---------------|--|-----------|
| Estrategia | #1 MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees | 662 |
| | #2 "Hemophili*":ti,ab,kw | 1603 |
| | #3 "Haemophilia":ti,ab,kw | 703 |
| | #4 "Factor VIII":ti,ab,kw | 1316 |
| | #5 "Factor 8":ti,ab,kw | 39394 |
| | #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 | 41173 |
| | #7 "Emicizumab":ti,ab,kw | 80 |
| | #8 "Hemlibra":ti,ab,kw | 4 |
| | #9 #7 OR #8 | 80 |
| | #10 #6 OR #9 | 75 |



Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

| Base de datos | LILACS Fecha de búsqueda: mayo 2023 | | Resultado |
|---------------|--|--|-----------|
| Estrategia | #1 | (("hemophilia") OR (hemophili*) OR (factor VIII) OR (factor 8)) AND (("emicizumab") OR ("hemlibra")) | 4 |

Tabla 4. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Web of Science

| Base de datos | Web of science Fecha de búsqueda: mayo 2023 | | Resultado |
|---------------|--|--------------------------------|-----------|
| Estrategia | #1 | Hemlibra OR Emicizumab [Words] | 66 |

