



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 N.º027-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DE EMICIZUMAB PARA PACIENTES CON HEMOFILIA A CONGÉNITA SEVERA, CON DIFÍCIL ACCESO VENOSO Y SIN INHIBIDORES DE FACTOR VIII QUE REQUIERAN PROFILAXIS DE EPISODIOS HEMORRÁGICOS

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI.
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD.**

Junio, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo – subgerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.
3. Jhonatan Ricardo Mejía Santivañez – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo – profesional parte del equipo técnico de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.

CONSULTORES CLÍNICOS

- Dr. Alfonso Céspedes Castañeda, médico especialista en hematología clínica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud.
- Dra. Ana Luz Alvarez Bárcena, médico especialista en hematología clínica de la Red Asistencial Cuzco - EsSalud.
- Dra. Claudia Lazo Salas, médico especialista en hematología clínica de la Red Asistencial Arequipa - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de emicizumab para pacientes con hemofilia A congénita severa, con difícil acceso venoso y sin inhibidores de factor VIII que requieran profilaxis de episodios hemorrágicos. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de emicizumab para pacientes con hemofilia A congénita severa, con difícil acceso venoso y sin inhibidores de factor VIII (FVIII) que requieran profilaxis de episodios hemorrágicos.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, los doctores Carlos Sánchez Neira, Claudia Lazo Salas, Alfonso Céspedes Castañeda y Ana Luz Álvarez Bárcena, médicos especialistas en hematología de los Hospitales Nacionales Almanzor Aguinaga Asenjo (Red Asistencial Lambayeque), Carlos A. Seguí Escobedo (Red Asistencial Arequipa), Alberto Sabogal Sologuren (Red Asistencial Sabogal) y Adolfo Guevara Velasco (Red Asistencial Cusco), respectivamente, remitieron al IETSI la solicitud de evaluación del medicamento emicizumab. Los especialistas de las instituciones indican que esta tecnología es utilizada con la finalidad de brindar mejoría sobre ciertos desenlaces clínicos tales como la tasa anualizada de sangrados, el desarrollo de inhibidores contra el FVIII, la calidad de vida, y los eventos adversos.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Alfonso Céspedes Castañeda, la Dra. Ana Luz Alvarez Barcena, la Dra. Claudia Lazo Salas y los representantes del equipo técnico del IETSI. En dicha reunión se concluyó que, actualmente, en EsSalud se cuenta con el concentrado de FVIII por vía endovenosa para la profilaxis de los episodios hemorrágicos de pacientes con hemofilia A congénita severa. No obstante, los pacientes con difícil acceso venoso podrían estar expuestos a eventos adversos relacionados con la administración del medicamento o lo recibirían por vía central, lo que los podría exponer a eventos adversos serios. Por este motivo, solicitaron el uso de emicizumab para pacientes con difícil acceso venoso debido a que este medicamento puede ser administrado por vía subcutánea. De este modo, tomando en cuenta estos aspectos, se validó la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes con hemofilia A congénita severa*, con difícil acceso venoso**, sin inhibidores de factor VIII, y que requieran profilaxis de episodios hemorrágicos
Intervención	Emicizumab por vía subcutánea***
Comparador	Reintentos de canalización de vía periférica para administrar concentrado de factor VIII, administración por vía central, o ninguno

Outcome	Eficacia • Mortalidad • Tasa anual de sangrado • Tasa de sangrado articular • Resolución de articulación diana • Desarrollo de inhibidores contra el factor VIII Seguridad • Eventos adversos**** Calidad de vida
----------------	--

*Incluye a pacientes con hemofilia A congénita moderada (con fenotipo de sangrado severo).

**Cuando un profesional de salud con experiencia en la canalización de vías periféricas tiene dos o más intentos fallidos de acceso intravenoso periférico utilizando técnicas tradicionales, los hallazgos del examen físico son sugestivos de difícil acceso venoso (e.g.: no hay venas visibles o palpables), o el paciente tiene antecedentes documentados de difícil acceso venoso.

***Dosis de carga de 3 mg/kg por vía subcutánea una vez por semana durante las primeras 4 semanas, seguido por una dosis de mantenimiento de: 1.5 mg/kg una vez por semana, o 3 mg/kg una vez cada dos semanas, o 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas. La selección de una dosis de mantenimiento debe basarse en la preferencia del profesional de la salud considerando los regímenes que puedan incrementar la adherencia del paciente.

****Se pone especial atención a lo que se refiere a eventos adversos serios (EA serios).

II. ASPECTOS GENERALES

La hemofilia A congénita es una enfermedad genética de la coagulación sanguínea causada por la deficiencia o ausencia del FVIII, una proteína esencial para la coagulación (Salen & Babiker, 2024). A nivel global, la incidencia de la hemofilia A es de aproximadamente 1 en 4000 a 5000 nacidos varones, con más de 400 000 varones afectados (Konkle & Nakaya Fletcher, 2023; Salen & Babiker, 2024). En Latinoamérica, según el Informe Mundial de la Federación Mundial de Hemofilia, Brasil registró el mayor número de casos de hemofilia A, con un total de 11,384 hasta el año 2022. (World Federation of Hemophilia, 2023). Otros países de la región como Colombia, Argentina y Chile presentaron 3335, 2493 y 1687 pacientes hasta el 2022, respectivamente. Por su parte, el Perú reportó 914 casos de hemofilia A, lo que representó una prevalencia de 2.68 casos por 100 000 personas (World Federation of Hemophilia, 2023).

La hemofilia A congénita es causada por mutaciones en el gen F8, que se encuentra en el cromosoma X (Konkle & Nakaya Fletcher, 2023). Esta condición se clasifica en leve, moderada y severa según los niveles de actividad del FVIII. La hemofilia A congénita severa se define por niveles de actividad del factor VIII inferiores al 1 %. La hemofilia A congénita severa representa aproximadamente entre el 30 % a 50 % de los casos de hemofilia A, con 6 casos por 100 000 personas (Heiman, 2024; Iorio et al., 2019). Las personas con hemofilia A congénita moderada suelen tener un fenotipo de sangrado intermedio, pero también podrían tener un fenotipo de sangrado similar al de las personas con hemofilia A congénita severa (Kloosterman et al., 2022; Verhagen et al., 2024).

Los pacientes con hemofilia A congénita severa están en riesgo constante de hemorragias que afectan principalmente a las articulaciones (hemartrosis) y los

músculos (Salen & Babiker, 2024). Esta condición se caracteriza por episodios hemorrágicos recurrentes, que pueden ser espontáneos o provocados por traumatismos leves o mayores (Konkle & Nakaya Fletcher, 2023); aproximadamente del 70 % a 80 % de los episodios de sangrado afectan a las articulaciones (Castro et al., 2012). Si estos son recurrentes en una misma articulación pueden conllevar a un daño articular crónico que resulta en una artropatía hemofílica, afectando la calidad de vida y la funcionalidad física. De esta manera, las hemorragias frecuentes pueden dar lugar a discapacidades físicas permanentes o inclusive aumentar el riesgo de muerte (Heiman, 2024).

El tratamiento de la hemofilia A congénita severa requiere la profilaxis mediante infusiones intravenosas de concentrado de FVIII plasmático para prevenir episodios hemorrágicos (Castro et al., 2012). Su objetivo es incrementar el nivel de FVIII para convertir el fenotipo de sangrado severo a uno moderado, lo que reduciría el riesgo de muerte y mejoraría la calidad de vida (Doncel et al., 2023). Sin embargo, los pacientes con difícil acceso venoso enfrentan desafíos adicionales, pues la administración de factores de coagulación puede requerir múltiples punciones venosas. El difícil acceso venoso tiene una definición variable (Rodríguez Calero, 2019). Una revisión sistemática propuso la siguiente definición: “cuando un profesional de salud tiene dos o más intentos fallidos de acceso intravenoso periférico utilizando técnicas tradicionales, los hallazgos del examen físico son sugestivos de difícil acceso venoso (e.g.: no hay venas visibles o palpables), o el paciente tiene antecedentes documentados de difícil acceso venoso” (Bahl et al., 2021). Se estima que la prevalencia del difícil acceso venoso es del 10 % al 24 % en adultos, alcanzando el 37 % al 50 % en niños. (Borchertn et al., 2021; Rodríguez Calero, 2019). Adicionalmente, se han descrito ciertos factores de riesgo tales como ser mujer, tener comorbilidades como la obesidad, la desnutrición, la deshidratación, las malformaciones osteomusculares de las extremidades, el edema en extremidades, el abuso de drogas por vía parenteral, el uso de medicamentos que hayan lesionado previamente las venas, el recibir quimioterapia, el recibir diálisis, la diabetes mellitus, y la ansiedad (Borchertn et al., 2021; INSN - San Borja, 2021; Rodríguez Calero, 2019). Además, los niños presentan un mayor riesgo de tener un difícil acceso venoso debido a sus características anatómicas y la ansiedad que conlleva a la falta de colaboración durante el procedimiento (Borchertn et al., 2021; INSN - San Borja, 2021; Naik et al., 2019). De esta manera, los pacientes con hemofilia A congénita severa con difícil acceso venoso podrían enfrentar dificultades en la administración del factor VIII, o requerir de vías de mayor complejidad, como la vía central. En ese contexto, la evaluación alternativas con otras vías de administración, como emicizumab, es relevante (Marchesini et al., 2021).

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que simula la función del FVIII de coagulación, facilitando la unión entre el factor IX activado y el factor X. Este medicamento se administra por vía subcutánea con una dosis de carga seguida de una dosis de mantenimiento (FDA, 2024). El emicizumab recibió la aprobación de comercialización de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados

Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) en 2017 (FDA, 2024), mientras que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) aprobó su comercialización en 2018 (EMA, 2018).

En el Perú, el emicizumab cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Hemlibra®, con la indicación de profilaxis de episodios de hemorragias en pacientes adultos, pediátricos, infantes y recién nacidos con hemofilia A (deficiencia congénita del FVIII) con o sin inhibidores del FVIII (DIGEMID, 2024). La dosis inicial recomendada es de 3 mg/kg una vez a la semana durante cuatro semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de 1.5 mg/kg una vez a la semana, 3 mg/kg una vez cada dos semanas, o 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas (DIGEMID, 2024). Los detalles de su registro se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Emicizumab registrado en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre y registro sanitario	Titular del registro	Fabricante	Presentación	Vigencia
Hemlibra 30 mg/ml BE01130	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	CHUGAI PHARMA MANUFACTURING CO, LTD (Japón)	Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro por 1 mL	05-12-2029 Vigente
Hemlibra 60 mg/ 0.4 ml BE01131	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	CHUGAI PHARMA MANUFACTURING CO, LTD (Japón)	Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro por 0.4 mL de solución inyectable	05-12-2029 Vigente
Hemlibra 105 mg/ 0.7 ml BE01132	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	CHUGAI PHARMA MANUFACTURING CO, LTD (Japón)	Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro por 0,7 mL de solución inyectable	05-12-2029 Vigente
Hemlibra 150 mg/ml BE01133	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	CHUGAI PHARMA MANUFACTURING CO, LTD (Japón)	Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro por 1 mL	05-12-2029 Vigente
Hemlibra 30 mg/ml BE01230	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	SAMSUNG BIOLOGICS CO., LTD (Corea del Sur)	Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro por 1 mL de solución inyectable	16-11-2026 Vigente
Hemlibra 60 mg/ 0.4 ml BE01131	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	SAMSUNG BIOLOGICS CO, LTD (Corea del Sur)	Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incoloro por 0.4 mL de solución inyectable	16-11-2026 Vigente

Hemlibra 105 mg/ 0.7 ml BE01132	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	SAMSUNG BIOLOGICS CO, LTD (Corea del Sur)	Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incolore por 0.7 mL de solución inyectable	22-11-2026 Vigente
Hemlibra 150 mg/ 1 ml BE01133	ROCHE FARMA (PERU) S.A.	SAMSUNG BIOLOGICS CO, LTD (Corea del Sur)	Caja de cartón conteniendo 1 vial de vidrio tipo I incolore por 1 mL de solución inyectable	22-11-2026 Vigente

Fuente: consulta en el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (DIGEMID) realizada el 03 de noviembre de 2024. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos>.

Según la información del sistema SAP de EsSalud, se realizó una estimación del costo del tratamiento para la intervención y los comparadores incluidos en la pregunta PICO en desarrollo. Este cálculo consideró el menor costo unitario de cada medicamento, basado en datos del sistema SAP de EsSalud, para un paciente de 15 kg (peso aproximado de un paciente pediátrico de 3 años) y 30 kg (peso aproximado de un paciente pediátrico de 10 años) con un tratamiento anual. Se consideraron las dosis según guías de práctica clínica relevantes y según la aprobación de comercialización presentada en párrafos anteriores. Los resultados de esta estimación se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Estimación de costos de adquisición y uso durante un año de emicizumab y FVIII plasmático para la profilaxis de episodios de sangrado de pacientes con hemofilia A congénita severa.

Ítem	Dosis	Precio unitario	Costo por dosis*	Costo anual para cada dosis de mantenimiento
Emicizumab 30 mg, 60 mg, 105 mg, o 150 mg	Paciente de 15 kg: Dosis de carga: 45 mg una vez a la semana durante cuatro semanas Dosis de mantenimiento*: - 1era opción: 22.5 mg una vez a la semana, o - 2da opción: 45 mg una vez cada dos semanas, o - 3era opción: 90 mg una vez cada cuatro semanas	Emicizumab 30 mg: S/ 5607.36 Emicizumab 60 mg: S/ 11 214.72 Emicizumab 105 mg: S/ 19 625.76	Paciente de 15 kg: Dosis de carga: - S/ 11 241.72 Dosis de mantenimiento: - 1era opción: S/ 5607.36 - 2da opción: S/ 11 214.72 - 3era opción: S/ 19 625.76	Paciente de 15 kg: - 1era opción: S/ 314 012.16 - 2da opción: S/ 314 012.16 - 3era opción: S/ 280 368.0
	Paciente de 30 kg: Dosis de carga: 90 mg una vez a la semana durante cuatro semanas	Emicizumab 150 mg: S/ 28 036.8	Paciente de 30 kg: Dosis de carga: - S/ 19 625.76 Dosis de mantenimiento:	Paciente de 30 kg: - 1era opción: S/ 616 809.6 - 2da opción: S/ 549 521.28 - 3era opción:

	Dosis de mantenimiento*: - 1era opción: 45 mg una vez a la semana, o - 2da opción: 90 mg una vez cada dos semanas, o - 3era opción: 180 mg una vez cada cuatro semanas		- 1era opción: S/ 11 214.72 - 2da opción: S/ 19 625.76 - 3era opción: S/ 33 644.16	S/ 414 944.64
Concentrado de FVIII plasmático 500 UI	Paciente de 15 kg: 412.5 UI/kg tres veces a la semana	S/ 110.0	Paciente de 15 kg: S/ 110.0	Paciente de 15 kg: S/ 17 160.0
	Paciente de 30 kg: 825 UI/kg tres veces a la semana		Paciente de 30 kg: S/ 220.0	Paciente de 30 kg: S/ 34 320.0

*Las opciones de dosis de mantenimiento fueron las siguientes: 1era opción de 1.5 mg/kg una vez a la semana, 2da opción de 3 mg/kg una vez cada dos semanas, y la 3era opción de 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas.

Fuente: SAP. Consultado el 05 de noviembre de 2024.

En EsSalud, los pacientes con hemofilia A congénita severa, sin inhibidores de FVIII y que requieren profilaxis de episodios hemorrágicos pueden recibir concentrado de FVIII plasmático. No obstante, la administración de FVIII, administrada por vía intravenosa, puede requerir de múltiples inyecciones, lo que sería dificultoso para su administración en pacientes con difícil acceso venoso. Según los especialistas, las múltiples inyecciones podrían conllevar a eventos adversos en este grupo de pacientes. Además, podría requerir de una vía de mayor complejidad como un acceso venoso central que, según los especialistas, no sería la más adecuada debido a potenciales eventos adversos sangrados e infecciones. Por ello consideran que emicizumab sería una alternativa adecuada debido a su administración subcutánea.

Por lo tanto, el objetivo de este documento fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de emicizumab en pacientes con hemofilia A congénita severa, con difícil acceso venoso y sin inhibidores de factor VIII que requieran profilaxis de episodios hemorrágicos.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de emicizumab para pacientes con hemofilia A congénita severa, con difícil acceso venoso y sin inhibidores de factor VIII que requieran profilaxis de episodios hemorrágicos. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual en Google y dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare*

Research and Quality's (AHRQ), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, la *Guidelines International Network (GIN)*, la *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*, la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)*, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, la *Canada's Drug Agency*, el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y la *Hauté Autorité de Santé (HAS)*. Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en el manejo o profilaxis de la hemofilia A congénita tales como: la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, la *British Society for Haematology*, la *American Society of Hematology*, y la *European Society of Hematology*. Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de *ClinicalTrials.gov*, para identificar estudios en curso o que no hayan sido publicados.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III. Ante la ausencia de ECA para la población con difícil acceso venoso se consideró incluir ECA, ensayos clínicos (EC) o estudios observacionales comparativos que evaluaran el uso de emicizumab para pacientes con hemofilia A congénita severa y sin inhibidores de factor VIII que requieran profilaxis de episodios hemorrágicos. Esto debido a que la hemofilia A congénita es una enfermedad rara y que, a pesar de no tener evidencia para pacientes con difícil acceso, evaluar estudios en una población más amplia (independientemente de esta característica) permitiría valorar el efecto de emicizumab para la hemofilia A congénita. Con respecto a las RS, se prefirieron aquellas que incluían MA de comparaciones directas en lugar de MA en red. No se consideró alguna restricción de idioma. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales no comparativos, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, asimismo, que brinden recomendaciones para la población específica de la PICO o en pacientes con hemofilia A congénita severa sin inhibidores en general al ser una condición infrecuente.

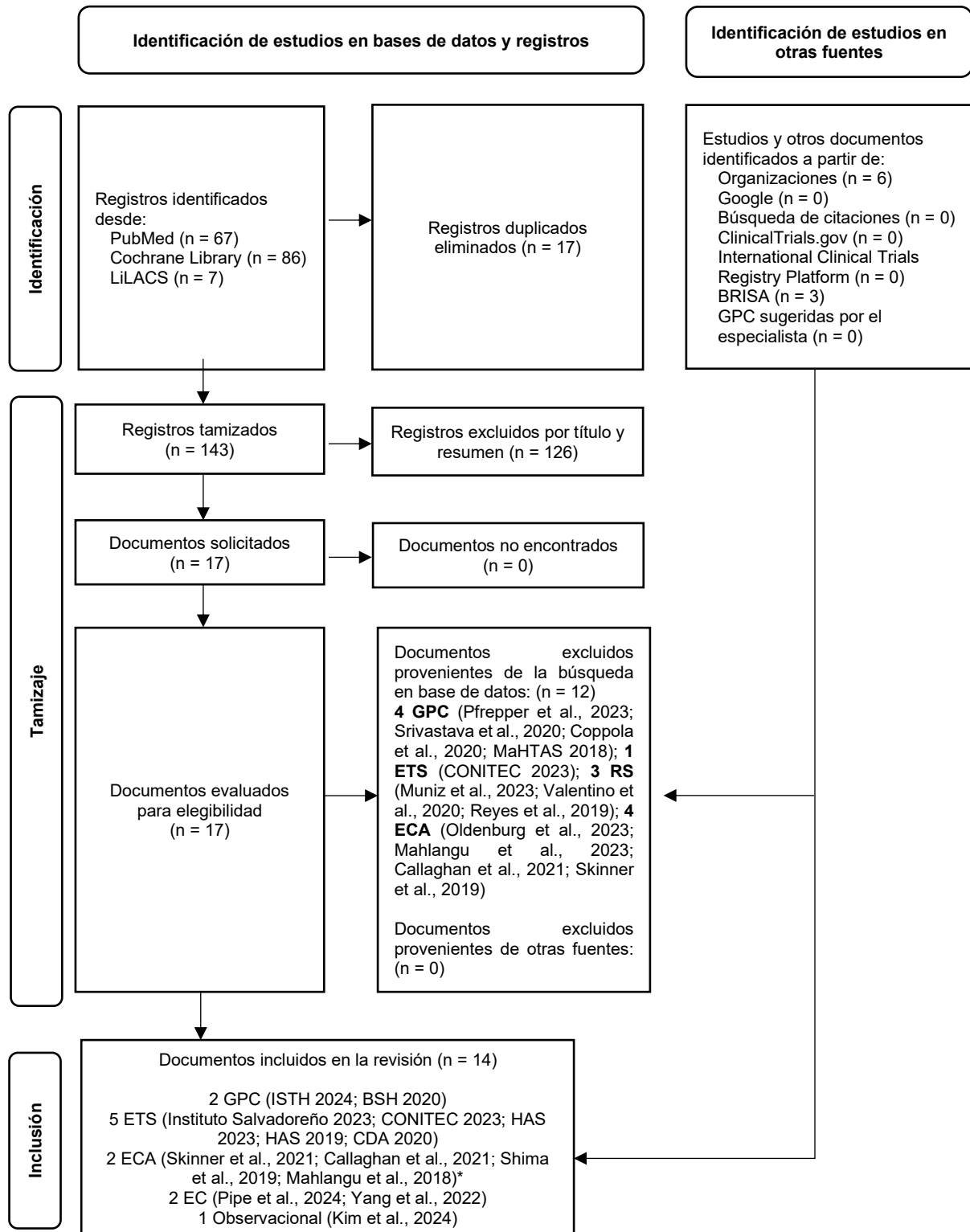
La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, luego de obtener los registros de la búsqueda en las bases de datos, dos evaluadores de manera independiente realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros, para este proceso se empleó el aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>). Ante cualquier conflicto a este nivel, se revisó el registro y se llegó a un acuerdo entre los evaluadores para determinar la inclusión del estudio. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó

la selección final de los estudios. Los términos utilizados para la búsqueda bibliográfica, así como los resultados obtenidos se presentan detalladamente en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario. La secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos, se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC, la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) para las RS, la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de la colaboración Cochrane para los ECA, y la herramienta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) para los estudios observacionales comparativos. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos y su aplicabilidad en el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; ECNA: ensayo clínico no 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; CDA: Canada's Drug Agency; CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde; HAS: Haute Autorité de Santé; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis; BSH: British Society for Haematology. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. *2 ECA en 4 publicaciones.

La búsqueda bibliográfica se realizó el 29 de agosto de 2024 y luego del proceso de selección se incluyeron dos GPC (Rayment et al., 2020; Rezende et al., 2024) que contenían recomendaciones para pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores y cinco ETS que evaluaron la tecnología sanitaria para pacientes con hemofilia A severa o moderada con fenotipo de sangrado severo sin inhibidores (CDA, 2020; CONITEC, 2023; HAS, 2019, 2023; ISSS, 2023). Asimismo, se incluyeron los ECA de fase III HAVEN 3 (Mahlangu et al., 2018a) y HAVEN 5 (Yang et al., 2022) para pacientes mayores de 12 años con hemofilia A severa, así como una extensión de su seguimiento (Callaghan et al., 2021; Skinner et al., 2021); el EC HAVEN 7 (Pipe et al., 2024) y el estudio HOHOEMI (Shima et al., 2019) para pacientes menores de 12 años con hemofilia A severa y un estudio observacional (Kim et al., 2024). No se identificaron RS con o sin MA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Si bien las GPC incluidas no realizan recomendaciones específicamente para pacientes con hemofilia A congénita severa sin inhibidores con difícil acceso venoso, brindan recomendaciones para una población más amplia (pacientes con hemofilia A congénita severa sin inhibidores). Esto es relevante, dado que ante la dificultad de estos pacientes para recibir por vía intravenosa el FVIII, se debe valorar el uso de emicizumab como una alternativa para tratar la condición de fondo de estos pacientes (hemofilia A congénita severa).

La GPC de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (ISTH, sus siglas del inglés *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) (Rezende et al., 2024), sugiere usar emicizumab o concentrado de FVIII para la profilaxis de personas con hemofilia A congénita severa y moderada/severa sin inhibidores de FVIII (recomendación condicional¹, certeza muy baja²). Menciona, además, que para brindar emicizumab o concentrado de FVIII se deberían llevar a cabo una toma de decisiones compartida con el paciente, en la que se consideren la disponibilidad de los medicamentos, los costos asociados y las preferencias individuales del paciente. Además, menciona que emicizumab podría reducir la carga de tratamiento por su frecuencia de administración (una vez a la semana, cada dos, o cada cuatro semanas) y su administración por vía subcutánea. No obstante, reconoce que su uso presenta incertidumbre de su eficacia y seguridad en niños a largo plazo.

La ISTH basó su recomendación en una comparación indirecta con datos del ECA HAVEN 3 (Mahlangu et al., 2018a), LEOPOLD II (Kavakli et al., 2015) y otros dos estudios que compararon la profilaxis con el tratamiento a demanda usando FVIII

¹ Una recomendación condicional o débil sugiere que las consecuencias deseables probablemente superan las consecuencias no deseables (recomendación débil a favor de una intervención). Además, involucra que la decisión debería ser individualizada, idealmente mediante un enfoque de decisiones compartidas.

² La calidad de la evidencia muy baja indica que toda estimación del efecto es muy incierta.

(Manco-Johnson et al., 2007, 2013). Además, menciona un estudio de cohorte, pero no lo referenció. La tasa anual de sangrado (TAS) estimada por la ISTH fue menor con el uso de emicizumab en comparación con el FVIII (diferencia de medias estandarizada [DME]: -2.29, IC 95%: -4.3 a -0.3). Además, la TAS articular fue similar con el uso de emicizumab en comparación con el FVIII (DME: -0.36, IC 95%: -2.3 a +1.6). Ambos resultados fueron calificados como de muy baja certeza de la evidencia debido a evidencia indirecta e imprecisión. Con estos resultados, la recomendación inicial fue “condicional en contra”. No obstante, esta recomendación cambió de dirección a “condicional a favor” luego de la consulta pública debido a un probable efecto pequeño a favor de emicizumab en comparación de FVIII en la TAS que fue considerado por el grupo elaborador de la GPC.

Esta GPC presenta algunas limitaciones metodológicas. Las recomendaciones emitidas para el uso de emicizumab se basaron en evidencia indirecta proveniente de estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de otros productos diferentes de emicizumab en comparación con el FVIII (BAY 81-8973 vs. FVIII) (Kavakli et al., 2015) o que tuvieron un objetivo diferente (profilaxis vs. tratamiento a demanda) (Manco-Johnson et al., 2007, 2013). Además, se consideró como comparador al FVIII recombinante, y no al concentrado de FVIII de origen plasmático, que es el comparador de interés del presente dictamen de ETS. Por otra parte, el cambio de dirección de la recomendación se fundamenta en un posible beneficio pequeño de acuerdo con los umbrales de magnitud del beneficio definidos por la ISTH. No obstante, se observa que los resultados para la TAS y TAS articular fueron imprecisos, y que inclusive involucran al umbral de un beneficio trivial. Esto debido a que el ISTH consideró como umbrales para la magnitud del beneficio de la TAS a 2 (trivial-pequeño), 6 (pequeño-moderado), y 9 (moderado-grande) episodios de sangrado, mientras que para la TAS articular fueron de 1 (trivial-pequeño), 4 (pequeño-moderado), y 6 (moderado-grande) episodios de sangrado. Tanto la evidencia indirecta como la imprecisión se refleja en la muy baja certeza de la evidencia para la recomendación. Adicionalmente, no brindan las estrategias de búsqueda ni mencionan las bases de datos utilizadas para la revisión sistemática, tampoco una lista de los estudios identificados ni los motivos por los que otros fueron excluidos. Esto podría haber dejado fuera evidencia relevante al formular las recomendaciones. Además, cinco miembros (de un total de 17) tuvieron conflictos de intereses relacionados a emicizumab declarados, pero fueron excluidos de la recomendación. En ese sentido, tomando en cuenta las limitaciones de la guía, tanto emicizumab como FVIII son considerados opciones de tratamiento para estos pacientes, y existe incertidumbre respecto a que emicizumab sea mejor que FVIII.

La GPC de la Sociedad Británica de Hematología (BSH, su sigla del inglés *British Society for Haematology*) (Rayment et al., 2020), menciona que se puede ofrecer emicizumab a pacientes mayores de 2 años con hemofilia A congénita severa y sin inhibidores de FVIII como alternativa a la profilaxis con FVIII. Además, sugiere precaución al considerar el uso de emicizumab en menores de 2 años debido a

presentarse datos limitados disponibles para este grupo etario. Por otra parte, menciona que antes de cambiar el tratamiento por emicizumab se debe brindar asesoramiento y se debe tener en cuenta el estilo de vida del paciente, particularmente con respecto a la actividad física extenuante. Por otra parte, la BSH señala prestar atención a la ocurrencia de trombosis microangiopática y trombosis venosa al administrar concomitantemente un concentrado de complejo de protrombina activado. La recomendación se basó en el ECA HAVEN 3 (Mahlangu et al., 2018a) y otros dos estudios llevados a cabo en niños con inhibidores de FVIII (Barg et al., 2019; Young et al., 2019).

En cuanto a las limitaciones metodológicas de la GPC, la recomendación no solo se basó en pacientes con hemofilia A congénita severa sin inhibidores de FVIII sino también en estudios de pacientes con inhibidores. De esta manera, si bien la recomendación menciona el uso de emicizumab en mayores de 2 años sin inhibidores, la evidencia de mayor nivel considerada por la BSH estudió personas mayores de 12 años, mientras que al referirse a menores de 12 años referenciaron estudios realizados en niños con inhibidores de FVIII (Barg et al., 2019; Young et al., 2019). Así, no se observó una relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia de sustento para la recomendación. Por otra parte, no menciona los criterios de elegibilidad de los estudios y tampoco brinda una lista de los estudios identificados ni los motivos de su exclusión. Además, a pesar de mencionar que realizó una evaluación de la calidad y certeza de la evidencia usando la metodología GRADE, no presenta tablas de resumen de la evidencia ni la tabla de la evidencia a la recomendación, por lo que no se puede verificar los juicios tomados en cuenta para emitir las recomendaciones. Además, no menciona la calidad ni certeza de la evidencia para las recomendaciones referidas a emicizumab a pesar de que para otras recomendaciones sí lo explicita. Finalmente, no se encontró alguna recomendación o punto de buena práctica clínica referido a pacientes con difícil acceso venoso.

El Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) publicó en 2023 una ETS en la que recomendó presentar emicizumab al comité de evaluación de tecnologías sanitarias de alto costo debido a una rentabilidad desfavorable en comparación con FVIII para la profilaxis de pacientes adultos con hemofilia A severa con y sin inhibidores (ISSS, 2023). Para esta recomendación, el ISSS consideró una RS con metaanálisis en red (MAR) que realizó comparaciones indirectas entre emicizumab y concentrado de FVIII plasmático usando el estudio HAVEN 3 y otros que compararon productos diferentes de emicizumab (BAY81-8973) y FVIII recombinante (Reyes et al., 2019). Con esta evidencia el ISSS concluyó que emicizumab reducía las hemorragias tratadas en pacientes con hemofilia A severa sin inhibidores, contando con un perfil de seguridad aceptable y similar al de FVIII. Con respecto al perfil de seguridad de emicizumab, el ISSS consideró como eventos adversos poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) a la microangiopatía trombótica, la tromboflebitis, y la trombosis del seno cavernoso, mientras que los muy frecuentes ($\geq 1/10$) fueron la cefalea, la artralgia, y la reacción en el lugar de inyección.

No obstante, al realizar su análisis de impacto presupuestario estimó que el uso de emicizumab incrementaría el presupuesto anual en 5 %. Por este motivo, consideró a emicizumab una tecnología de alto costo que debía ser evaluado por otro comité especializado (reporte no publicado). Adicionalmente, el ISSS mencionó que la adherencia a la profilaxis podría aumentar con el uso de emicizumab debido a su administración subcutánea, especialmente cuando haya difícil acceso venoso. De esta manera, el ISSS consideró que el medicamento podría ser autoadministrado por el paciente o ser inyectado por el cuidador. Además, señaló que se requerirían menor número de infusiones al año (12 a 52 con emicizumab vs. 150 con el FVIII).

La CONITEC de Brasil publicó en 2023 una ETS en la que recomendó no incorporar emicizumab para la profilaxis de pacientes hasta 12 años con hemofilia A congénita moderada o severa sin inhibidores del factor VIII (CONITEC, 2023). La decisión de CONITEC se basó en los resultados de un estudio observacional de un solo brazo que evaluó la TAS antes y después de recibir emicizumab (Barg et al., 2020). De esta manera, la CONITEC señaló que la mediana de la TAS antes de recibir emicizumab, es decir cuando los pacientes solo recibían concentrado de factor FVIII, fue de 2 (rango: 0 a 30) y después del uso de emicizumab de 1 (rango: 0 a 3). Sobre la seguridad, la CONITEC tomó en cuenta la ocurrencia de eventos adversos en el 10 % de los pacientes, siendo la más frecuente la reacción en el sitio de inyección. La CONITEC consideró a ambos resultados de baja calidad de evidencia debido al alto riesgo de sesgo del estudio observacional, evidencia indirecta, sospecha de sesgo de publicación y presencia de confusión. Además, la CONITEC señaló que no identificaron estudios con respecto a la calidad de vida de los pacientes y que su evidencia no distinguía entre pacientes con formas moderadas o severas de la enfermedad, lo que limitó la interpretación de los resultados. Por otra parte, según la experiencia clínica de los especialistas consultados por la CONITEC, el uso de emicizumab fue cuestionado ya que beneficiaría a un pequeño grupo de pacientes con hemofilia A congénita moderada o severa, es decir a aquellos sin inhibidores, aunque también resaltaron la facilidad de su vía de administración ya que podría mejorar la calidad de vida de los pacientes. No obstante, no se presentaron estudios que respondan a la calidad de vida de los pacientes. El estudio económico realizado por la CONITEC estimó una razón de costo-efectividad incremental (RCEI)³ de R\$ 6 millones por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado, que implicaría un gasto adicional de R\$ 1.4 millones durante cinco años de uso de emicizumab para pacientes con hemofilia A congénita moderada o severa. A pesar de las modificaciones en el precio del medicamento, la negociación con la empresa farmacéutica no contribuyó para una decisión favorable de CONITEC. En consecuencia, la decisión de CONITEC se basó en la ausencia de estudios de adecuada calidad de evidencia en menores de 12 años y los elevados resultados obtenidos en su evaluación económica en comparación con FVIII. No obstante, es importante destacar

³ El RCEI relaciona el costo promedio de una intervención en salud y el beneficio promedio de la misma. Se calcula dividiendo la diferencia de costos entre el grupo de tratamiento y el grupo control por la diferencia de resultados del beneficio obtenido entre los dos grupos.

que no contemplaron el escenario en el que el FVIII no podría ser administrado, contexto de interés para el presente dictamen de ETS.

La Alta Autoridad de Salud de Francia (HAS, su sigla del francés *Haute Autorité de Santé*) publicó en 2019 y 2023 dos ETS en las que recomendó el reembolso y opinión favorable de emicizumab para la profilaxis de pacientes con hemofilia A congénita severa o moderada con fenotipo de sangrado severo sin inhibidores de FVIII (HAS, 2019, 2023). De esta manera, HAS consideró a emicizumab como una alternativa al concentrado de FVIII para la profilaxis de episodios de sangrado. Para esta decisión, HAS seleccionó los estudios HAVEN 3 (Mahlangu et al., 2018b) y HAVEN 4 (Pipe et al., 2019) concluyendo que emicizumab brinda un beneficio clínico adicional menor para pacientes con hemofilia A congénita severa sin inhibidores de FVIII con respecto a la profilaxis con FVIII. Para ello, HAS indicó que, en comparación con la no profilaxis, emicizumab presentaba una eficacia clínicamente relevante para la prevención de episodios de sangrado; no obstante, en comparación con FVIII, no se tienen estudios que demuestren la eficacia comparativa de emicizumab vs FVIII. Asimismo, la HAS resaltó la falta de evidencia para pacientes menores de 12 años con hemofilia A congénita severa, un beneficio esperado sobre la calidad de vida debido a la reducción de la carga terapéutica en comparación con el FVIII, y la preferencia de su uso cuando el paciente presente problemas para el acceso venoso o la adherencia a la profilaxis. Cabe señalar que el estudio HAVEN 3 contó con resultados para los pacientes sin inhibidores, pero el estudio HAVEN 4 no contó con resultados por separado para este grupo de pacientes.

Adicionalmente, la HAS incluyó al estudio HAVEN 6 (Négrier et al., 2023) concluyendo que emicizumab brinda un beneficio clínico adicional nulo para pacientes con hemofilia A congénita moderada con fenotipo de sangrado severo sin inhibidores de FVIII con respecto a la estrategia de profilaxis con FVIII. Así, HAS consideró al estudio HAVEN 6 de baja calidad dado que fue un estudio de un solo grupo, abierto, con pequeño tamaño de muestra, y que incluyó pacientes con hemofilia A leve y moderada lo que debilitó la representatividad para su población su objetivo (hemofilia A moderada con fenotipo de sangrado severo). La HAS también tomó en cuenta el beneficio en la calidad de vida de los pacientes dado que emicizumab podría reducir la carga terapéutica de los pacientes. Por otro lado, la HAS solicitó la disposición de nuevos envases que faciliten la preparación y administración de emicizumab dado que el envase inicial podía provocar mayor pérdida del medicamento y elevada manipulación al tener dosis elevadas, sobre todo al ser administrado por los cuidadores de los pacientes o de forma autónoma. De esta manera, la decisión de la HAS señala que emicizumab sería considerada una alternativa para la profilaxis además del concentrado de FVIII, teniendo en cuenta la ausencia de evidencia para menores de 12 años, la falta de representatividad de pacientes con una enfermedad moderada y fenotipo de sangrado severo en los estudios, y resultados a favor de emicizumab al compararlo con la no profilaxis.

La CDA de Canadá publicó en 2020 una ETS en la que recomendó el reembolso de emicizumab para pacientes con hemofilia A congénita sin inhibidores del FVIII, condicionada a que el costo del pagador de emicizumab no debería de exceder el menor costo de la profilaxis con FVIII (CDA, 2020). Para esta decisión, la CDA se basó en los estudios HAVEN 3 y HAVEN 4 evidenciando una reducción estadísticamente significativa y clínicamente importante de la TAS, TAS articular, y TAS espontáneo con el uso de emicizumab en comparación con la no profilaxis, es decir, el tratamiento de cada episodio de sangrado con FVIII. A pesar de que el estudio HAVEN 4 no brindó resultados por separado para los pacientes sin inhibidores de FVIII, la HAS consideró que sus resultados fueron consistentes con lo reportado en HAVEN 3. Además, la CDA señaló que los estudios con una comparación directa con FVIII eran escasos, y que solo se tomó en cuenta un subgrupo del estudio HAVEN 3 que tenía una comparación intraindividual antes y después de la profilaxis con FVIII y emicizumab, que tuvo resultados considerados por la CDA como inciertos debido a sus limitaciones metodológicas. Ante la ausencia de estudios que realicen una comparación directa, el fabricante de emicizumab presentó un metaanálisis en red (MAR) a la CDA que reportó que el uso de emicizumab conducía a una menor TAS en comparación con el factor VIII recombinante. No obstante, la CDA señaló que sus resultados eran inciertos debido al escaso número de ECA incluidos, la elevada heterogeneidad, la inconsistencia de los resultados y la falta de claridad en las definiciones de los desenlaces de sangrado de los estudios. Además, la CDA no pudo identificar el efecto de emicizumab en la calidad de vida de los pacientes debido a que el análisis en este desenlace no alcanzó la significancia estadística al comparar emicizumab con el no recibir alguna profilaxis (diferencia de medias [DM]: +12.51; IC 95%: -1.96 a +26.98; $p = 0.89$).

En relación con la seguridad de emicizumab, la CDA tomó en cuenta que el 2.8 % de los pacientes que recibieron emicizumab 1.5 mg/kg una vez a la semana, el 8.6 % de aquellos que recibieron 3 mg/kg una vez cada dos semanas, el 2.4 % de aquellos que recibieron 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas, y el 12.7 % de quienes recibieron la profilaxis con FVIII, presentaron al menos un evento adverso serio. Por otro lado, el estudio económico de la CDA estimó un costo anual de \$ 822 272 dólares canadienses en el primer año de uso de emicizumab y de \$ 763 688 dólares canadienses los años siguientes. Además, la CDA estimó un RCEI de \$ 5.53 millones dólares canadienses por AVAC ganado que requirió una reducción de al menos el 89 % del costo del medicamento para ser costo efectivo para su contexto. En consecuencia, la decisión se basó en evidencia que comparó emicizumab con la no profilaxis, evidencia indirecta para la comparación con factor VIII, y a una significativa reducción del costo del medicamento, aunque no se mencionó el escenario del difícil acceso venoso.

El ECA HAVEN 3 es un estudio de fase III, abierto, multicéntrico, que tuvo por objetivo evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de emicizumab para la profilaxis de episodios de sangrado de las personas con hemofilia A congénita severa sin inhibidores. Este estudio fue realizado hasta el 15 de setiembre de 2017 (Mahlangu et al., 2018a) y

tuvo una extensión de sus resultados hasta el 15 de mayo de 2020 (Callaghan et al., 2021), mientras que los resultados de la calidad de vida fueron recolectados hasta octubre de 2018 (Skinner et al., 2021). Los autores incluyeron pacientes mayores de 12 años, sin inhibidores de FVIII en los cinco años previos al estudio, con al menos 40 kg de peso, que recibían FVIII a demanda para el tratamiento de episodios de sangrado o para la profilaxis durante al menos 24 semanas, con adecuada función renal (creatinina sérica $\leq 2.5 \times$ límite superior normal y tasa de filtrado glomerular ≥ 30 ml/min), adecuada función hepática (bilirrubina total $\leq 1.5 \times$ límite superior normal y enzimas hepáticas $\leq 3 \times$ límite superior normal), y adecuada función hematológica (plaquetas ≥ 100 mil/ μ l y hemoglobina ≥ 8 g/dl). Se excluyeron a quienes tenían otra enfermedad hematológica diferente de hemofilia A, una enfermedad tromboembólica o signos de ella durante los 12 meses previos, otras patologías que pueden aumentar el riesgo de sangrado o trombosis, con un conteo de CD4 < 200 células/ μ l debido a infección por VIH, que usaban inmunomoduladores sistémicos, entre otros. Cabe resaltar que no se menciona algún criterio de elegibilidad con respecto al difícil acceso venoso de los pacientes.

Los participantes recibieron una dosis inicial de emicizumab de 3 mg/kg una vez a la semana durante cuatro semanas por vía subcutánea seguido de una dosis de mantenimiento que dependió del grupo al que fueron aleatorizados. El grupo A recibió emicizumab 1.5 mg/kg una vez a la semana, el grupo B lo recibió con una dosis de 3 mg/kg una vez cada dos semanas y el grupo C no recibió ninguna profilaxis. Estos tres grupos estuvieron conformados por participantes que recibieron FVIII a demanda como tratamiento de episodios de sangrado antes del inicio del estudio. Luego de 24 semanas de seguimiento, los participantes del grupo C pasaron a recibir emicizumab. Además, el estudio consideró un cuarto grupo (grupo D) conformado por los pacientes que habían recibido previamente FVIII y que cambiaron de profilaxis a emicizumab con una dosis de 1.5 mg/kg una vez a la semana. Los participantes de grupo D provinieron de un estudio observacional que describió los episodios de sangrado con el uso de FVIII, quienes fueron invitados a ser parte del ECA HAVEN 3. De esta manera, los autores del ECA HAVEN 3 realizaron una comparación intraindividual de los desenlaces de los pacientes del grupo D cuando usaron FVIII con los resultados del uso posterior de emicizumab.

De esta manera los autores incluyeron 152 participantes, de los cuales 89 fueron aleatorizados a los tres primeros grupos: 36 en el grupo A, 35 en el grupo B y 18 en el grupo C. Por otro lado, 63 participantes fueron asignados al grupo D, de los cuales 48 habían recibido profilaxis con el factor VIII y participado en un estudio observacional previo desarrollado por los mismos autores de este ECA. Estos 48 participantes fueron incluidos en la comparación intraindividual antes y después de la profilaxis con FVIII con la profilaxis con emicizumab. La mediana de edad de los participantes fue 38 años (rango: 13 a 77), de los cuales, el 5.3 % tuvieron menos de 18 años y el 3.3 % tuvo más de 65 años. Además, el 67.1 % fueron de raza blanca, el 21 % fueron asiáticos y el 5.3 % fueron afroamericanos. Adicionalmente, el 58.3 % (88 participantes) recibió FVIII

a demanda y el 41.7 % (63 participantes) recibió FVIII como profilaxis (63, 41.7 %) durante al menos 24 semanas previas al estudio, y el 67.1 % presentó articulaciones diana al inicio del estudio. Los participantes tuvieron 163.4 días de exposición⁴ (rango intercuartílico [RIC]: 108.1 a 170.4 días) o 417.5 pacientes-año hasta el final del estudio de extensión del seguimiento, y una mediana de episodios de sangrado durante las 24 semanas antes del inicio del estudio de 9 episodios (RIC: 3 a 17).

A continuación, se presentan los resultados hasta las 24 semanas de seguimiento. La proporción de personas que tuvieron cero episodios de sangrado fue del 50 % en el grupo A, 40 % en el grupo B, y 0 % en el grupo C. La ocurrencia entre cero a tres episodios de sangrado fue de 86 % en el grupo A, 86 % en el grupo B, y 6 % en el grupo C. La TAS que consideró todos los episodios de sangrado fue de 2.5 episodios (IC 95%: 1.6 a 3.9) con una mediana de 0.6 episodios (RIC: 0 a 3.9) en el grupo A, 2.6 (IC 95%: 1.6 a 4.3) con una mediana de 1.6 episodios (RIC: 0 a 4.0) en el grupo B, y 47.6 (IC 95%: 28.5 a 79.6) con una mediana de 46.9 episodios (RIC: 26.1 a 73.9) en el grupo C. Por otra parte, la TAS considerando los episodios de sangrado que requirieron tratamiento con FVIII fue de 1.5 (IC 95%: 0.9 a 2.5) con una mediana de 0 episodios (RIC: 0.0 a 2.5) en el grupo A, 1.3 (IC 95%: 0.8 a 2.3) con una mediana de 0 episodios (RIC: 0 a 1.9) en el grupo B, y de 38.2 (IC 95%: 22.9 a 63.8) con una mediana de 40.4 episodios (RIC: 25.3 a 56.7) en el grupo C. La TAS de los episodios de sangrado espontáneo fue de 1.0 (IC 95%: 0.5 a 1.9) en el grupo A, 0.3 (IC 95%: 0.1 a 0.8) en el grupo B, y de 15.6 (IC 95%: 7.6 a 31.9) en el grupo C. Por otra parte, la TAS articular fue de 1.1 episodios (IC 95%: 0.6 a 1.9) en el grupo A, 0.9 episodios (IC 95%: 0.4 a 1.7) en el grupo B, y 26.5 episodios (IC 95%: 14.7 a 47.8) en el grupo C. Además, la TAS de articulaciones diana fue de 0.6 episodios (IC 95%: 0.3 a 1.4) en el grupo A, 0.7 episodios (IC 95%: 0.3 a 1.6) en el grupo B, y 13.0 episodios (IC 95%: 5.2 a 32.3) en el grupo C. Ningún participante desarrolló inhibidores contra el FVIII. En cuanto a la calidad de vida, no se observaron diferencias estadísticas para la DM del puntaje del dominio de salud física del cuestionario Haem-A-QoL⁵ (su sigla del inglés *Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults*) entre el grupo A vs. el grupo C (+12.5 puntos; IC 95%: -2.0 a +27.0; p: 0.09) y el grupo B vs. el grupo C (+16.0 puntos; IC 95%: +1.2 a +30.8; p > 0.05⁶) en la semana 25 de seguimiento.

Los autores también realizaron una comparación de la TAS en el grupo D. Para ello tomaron en cuenta los resultados de 48 participantes. Estos 48 participantes habían recibido profilaxis con FVIII 24 semanas antes de ingresar al ECA HAVEN y que fueron parte de un estudio observacional. De esta manera, los autores compararon la TAS

⁴ Un día de exposición es un día en el que una persona con hemofilia A ha recibido la profilaxis de episodios hemorrágicos asignada. El número de días de exposición son solamente aquellos días en los que se brindó la profilaxis.

⁵ El cuestionario Haem-A-QoL es un instrumento validado para el autoreporte de la calidad de vida de los adultos con hemofilia. El cuestionario consiste en 10 dominios con un total de 46 ítems. Entre los dominios se encuentran la salud física, los sentimientos, el trabajo y colegio, entre otros. Cada ítem es respondido con una escala Likert de cinco puntos. La escala puede tener un puntaje mínimo de 0 puntos y uno máximo de 100 puntos, donde un menor puntaje indica una mejor calidad de vida.

⁶ No se brinda el resultado, pero los autores lo consideraron no estadísticamente significativo debido al orden de los desenlaces en el marco de prueba jerárquico del análisis estadístico.

reportada con el uso de FVIII y la TAS reportada luego del uso de emicizumab (a las 24 semanas) para los mismos pacientes. La TAS con el uso de emicizumab fue de 1.5 (IC 95%: 1.0 a 2.3) con un 54 % de participantes con cero episodios de sangrado, mientras que con el uso de FVIII la TAS fue de 4.8 (IC 95%: 3.2 a 7.1) con 40 % de participantes con cero episodios de sangrado. Esto resultó en una razón de tasas de 0.32 (IC 95%: 0.20 a 0.51) a favor de emicizumab. Además, esto resulta en una DM de la TAS de -3.3 (IC 95%: -4.8 a -2.2)⁷.

Con respecto a la seguridad, ocurrieron 543 eventos adversos en el 84.7 % del total participantes que recibieron emicizumab (150 participantes). Los más frecuentes fueron las reacciones en el sitio de inyección (25 %), la artralgia (19 %) y la nasofaringitis (12 %). Además, se registraron 14 eventos adversos serios únicos, siendo los más frecuentes los episodios hemorrágicos (cuatro participantes, 2.6 %), infecciones (tres participantes, 2 %), y los trastornos musculoesqueléticos (tres participantes, 2 %). Un participante (1 %) discontinuó el uso de emicizumab debido a eventos adversos.

A continuación, se presentan los resultados hasta las 168 semanas de seguimiento que involucró a 151 participantes del estudio HAVEN 3 y no diferenció por los grupos mencionados previamente. La TAS para el total de pacientes (grupo A, B, C, y D) fue de 0.9 (IC 95%: 0 a 5.5) durante las semanas 25 a 48, de 1 (IC 95%: 0 a 5.8) durante las semanas 49 a 72, de 0.9 (IC 95%: 0 a 5.6) durante las semanas 73 a 96, de 0.7 (IC 95%: 0 a 5) durante las semanas 97 a 120 y 121 a 144, y de 0.8 (IC 95%: 0 a 5.1) durante las semanas 145 a 168. Cabe señalar que no se cuentan con los resultados exactos del límite superior de los intervalos de confianza mencionados, presentándose aproximaciones observadas en el gráfico elaborado por los autores. Además, los porcentajes de participantes que presentaron cero episodios de sangrado en cada intervalo de tiempo mencionado previamente fueron: 72.9 %, 74.3 %, 79.4 %, 79.8 %, 82 %, y 79.2 %. Por otra parte, se resolvieron⁸ el 94.1 % de articulaciones diana de los participantes, con un 84.4 % de ellos que no presentaron sangrado espontáneo o debido a traumatismo.

Los resultados del seguimiento de largo plazo de la calidad de vida de los pacientes con hemofilia A congénita severa sin inhibidores que recibieron emicizumab fueron recolectados hasta octubre del 2018 (semana 73 del seguimiento) de los estudios HAVEN 3 y HAVEN 4⁹, siendo elegibles 143 participantes del estudio HAVEN 3 (94.3 % completó el cuestionario) y 33 del estudio HAVEN 4 (99 % completó el cuestionario) por

⁷ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI.

⁸ La "resolución de una articulación diana" fue definida como dos o menos sangrados espontáneos o debidos a traumatismo durante 52 semanas en una articulación previamente definida como articulación diana.

⁹ El estudio HAVEN 4 incluyó pacientes con y sin inhibidores de FVIII que recibieron una dosis de emicizumab de 6 mg/kg cada 4 semanas. No obstante, los autores no presentaron resultados por separado para cada grupo de pacientes en su publicación original por lo que no fue incluido en la presente ETS. No obstante, el seguimiento para la evaluación de la calidad de vida fue reportada por separado para los pacientes sin inhibidores de FVIII en la publicación incluida en la presente ETS.

ser mayores de edad. La DM del puntaje del dominio de salud física¹⁰ del cuestionario Haem-A-QoL desde la medición basal hasta la semana 73 de seguimiento fue de -12 puntos $\pm$ 21.26 (IC 95%: -15.92 a -8.08¹¹) superando la diferencia clínicamente importante de 10 puntos, aunque el resultado fue impreciso (Wyrwich et al., 2015). La DM del puntaje total del cuestionario de -8.6 puntos $\pm$ 12.57 (IC 95%: -10.94 a -6.26¹²) superando la diferencia clínicamente importante (7 puntos), aunque el resultado también fue impreciso (Wyrwich et al., 2015). Además, la DM del puntaje en el dominio relacionado al tratamiento¹³ fue de -18.3 puntos $\pm$ 17.48 (IC 95%: -21.52 a -15.08¹⁴).

De forma complementaria, se presenta los resultados de la extensión del seguimiento de la seguridad de emicizumab llevada a cabo en los estudios HAVEN 1, HAVEN 2, HAVEN 3, y HAVEN 4 (Callaghan et al., 2021). Cabe resaltar que estos estudios incluyeron pacientes mayores de 12 años con hemofilia A congénita severa con y sin inhibidores de FVIII, por lo que todos ellos no fueron incluidos en la presente ETS. Considerando 399 pacientes que tuvieron una media de 130.3 semanas de exposición a emicizumab, se reportó que el 23.3 % presentó algún evento adverso serio, el 1.5 % presentó un evento adverso serio relacionado al tratamiento (trombosis cavernosa, microangiopatía trombótica, anticuerpos, necrosis epidérmica, y tromboflebitis superficial), el 0.3 % (un paciente) presentó un evento adverso con desenlace fatal, y el 1.3 % presentó algún evento adverso que llevó a discontinuación del tratamiento. Además, se reportó que el 0.8 % presentó microangiopatía trombótica, el 0.5 % presentó algún evento tromboembólico asociado a un concentrado de complejo de protrombina activado, y el 0.5 % presentó otro evento tromboembólico. Los eventos adversos más frecuentes fueron la nasofaringitis (31.6 %), la reacción en el sitio de inyección no sería (27.8 %), las artralgias (25.8 %), y la cefalea (20.8 %).

En el análisis crítico, es importante señalar que no se encontró algún criterio de elegibilidad específico para los pacientes con difícil acceso venoso en el ECA HAVEN 3. Este ECA fue catalogado como de alto riesgo de sesgo debido a que fue un estudio abierto, en el que los participantes conocían la profilaxis que estuvieron recibiendo, lo que incurre en un sesgo de realización y de detección. Por estos motivos, es probable que algún grupo de pacientes haya recibido alguna atención diferenciada con un seguimiento más minucioso o en la evaluación de los desenlaces. Además, hubo una pérdida de pacientes mayor del 20 % a partir de las 97 semanas de seguimiento, lo que conllevó a un sesgo de desgaste para los resultados a largo plazo. Por otra parte, el

¹⁰ El dominio de "salud física" pregunta por los síntomas relacionados a la enfermedad o al tratamiento como dolor debido a edemas, dolor articular, dolor al movimiento, y la dificultad en la marcha.

¹¹ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI.

¹² Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI.

¹³ El dominio de "tratamiento" pregunta por la influencia del tratamiento en su vida diaria. De esta manera, se encuentran enunciados sobre su dependencia del tratamiento para su vida diaria, la dependencia de atenciones médicas, el grado de molestia por el tiempo necesario para recibir el tratamiento, la interrupción en sus actividades cotidianas para recibir las inyecciones, el temor de complicaciones, la vía de administración, y su satisfacción por el centro que le brinda atención.

¹⁴ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI.

estudio estaría sujeto a un sesgo de patrocinio ya que recibió financiamiento del productor del medicamento, y estuvo involucrado en el diseño y análisis estadístico.

En cuanto a la comparación intraindividual de los pacientes que recibieron emicizumab vs. FVIII, cabe resaltar que esta no fue realizada de forma paralela ni tampoco como parte del mismo estudio, sino que se valió de datos obtenidos en un estudio observacional previo. En el estudio observacional previo, los autores declaran haber seguido una metodología similar al ECA HAVEN 3 en cuanto a los criterios de elegibilidad y para la recolección de datos, mencionando que los participantes que recibieron profilaxis con FVIII fueron posteriormente invitados a participar del ECA HAVEN 3 (Kruse-Jarres et al., 2019). No obstante, es necesario señalar que ambos estudios fueron llevados a cabo en escenarios diferentes ya que el estudio observacional fue llevado a cabo en un medio no controlado, mientras que el ECA HAVEN 3 fue realizado en un medio controlado. Además, al ser una comparación antes-después no permitiría establecer una relación real de causa-efecto. En este sentido, es probable que los pacientes hayan sido expuestos a cuidados diferenciados al recibir FVIII y al recibir emicizumab, además de haber sido atendidos por diferentes profesionales de la salud. Asimismo, el estudio observacional (del que provienen los participantes del grupo D) no realizó alguna selección aleatoria por lo que es probable que los autores hayan elegido a pacientes que pudieron haber tenido mayor o menor beneficio al cambiar la profilaxis con FVIII por emicizumab. Por otra parte, considerando la DM calculada de la TAS de -3.3 (IC 95%: -4.8 a -2.2) y tomando en cuenta los umbrales de magnitud de beneficio definidos en la GPC de la ISTH¹⁵, el beneficio de emicizumab para la TAS sería pequeño en comparación con el FVIII, aunque este resultado estaría sujeto a las limitaciones metodológicas mencionadas previamente. Adicionalmente, solo se cuentan con resultados de la comparación intraindividual para la TAS, mientras que aún se tendría incertidumbre para otros desenlaces como la TAS articular, la seguridad, y la calidad de vida de los pacientes. De estos destaca el no contar con datos comparativos sobre la seguridad, debido a que los nuevos intentos de administración endovenosa de FVIII para pacientes con difícil acceso venoso podría conllevar a una mayor frecuencia de eventos adversos serios en comparación con la administración subcutánea de emicizumab.

Con respecto a la calidad de vida, los resultados a corto plazo (25 semanas) no mostraron diferencias con el uso de emicizumab en comparación con la no profilaxis. Esto pudo deberse al tamaño de muestra o al corto periodo de seguimiento. Es importante notar que los resultados del seguimiento a largo plazo (73 semanas) fueron obtenidos antes y después del uso de emicizumab, mas no se cuenta con una comparación formal con el no recibir alguna profilaxis ni tampoco con la profilaxis con FVIII. Además, si bien los resultados de los dominios de la salud física y del puntaje total del cuestionario presentan una mejoría al final del seguimiento a largo plazo superando

¹⁵ El ISTH consideró como umbrales para la magnitud del beneficio de la TAS a 2 (trivial-pequeño), 6 (pequeño-moderado), y 9 (moderado-grande) episodios de sangrado.

la diferencia mínima clínicamente importante, estos resultados fueron imprecisos debido a que los intervalos de confianza incluyeron los 10 puntos. Sin embargo, es posible que un mayor tiempo de seguimiento o un mayor tamaño de muestra puedan evidenciar intervalos de confianza que también superen la diferencia mínima clínicamente relevante.

Con relación a la seguridad, el mayor número de eventos adversos fueron no serios siendo el de mayor frecuencia las reacciones en el sitio de inyección, así como una escasa ocurrencia de eventos adversos serios relacionados al tratamiento. Esto incluye a los eventos de microangiopatía trombótica y los eventos tromboembólicos. Por otra parte, ningún paciente desarrolló inhibidores de FVIII, lo que representa un evento de seguridad relevante para la presente ETS.

El ECA HAVEN 5 es un estudio de fase III, abierto, multicéntrico, que tuvo por objetivo evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de emicizumab para la profilaxis de episodios de sangrado de las personas mayores de 12 años con hemofilia A congénita severa de la región Asia-Pacífico (China, Malasia, y Tailandia) realizado hasta el 21 de junio de 2019 (Yang et al., 2022). Este estudio siguió una metodología similar al ECA HAVEN 3, aunque hubo una diferencia en sus criterios de elegibilidad ya que incluyó pacientes con inhibidores de FVIII además de pacientes con hemofilia moderada y leve. El resto de los criterios de elegibilidad fueron similares a los del ECA HAVEN 3. Cabe resaltar que no se menciona algún criterio de elegibilidad con respecto al difícil acceso venoso de los pacientes.

Los participantes recibieron una dosis inicial de emicizumab de 3 mg/kg una vez a la semana durante cuatro semanas por vía subcutánea seguido de una dosis de mantenimiento que dependió del grupo al que fueron aleatorizados. El grupo A recibió emicizumab 1.5 mg/kg una vez a la semana, el grupo B lo recibió con una dosis de 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas, y el grupo C por no recibió ninguna profilaxis. Luego de completar 24 semanas de seguimiento, los participantes del grupo C pudieron cambiar a emicizumab con una dosis similar a la del grupo B. A continuación, se presentan los resultados solo del grupo de pacientes con hemofilia A congénita moderada o severa sin inhibidores de FVIII, población objetivo de la pregunta PICO del presente dictamen.

Los autores incluyeron 76 participantes, de los cuales 70 fueron aleatorizados a los tres grupos. De ellos, ninguno tuvo hemofilia A leve, el 4.3 % tuvo hemofilia A moderada, y el 95.7 % tuvo hemofilia A severa. Considerando solo a los participantes sin inhibidores de FVIII (n=54), 23 pertenecieron al grupo A, 20 en el grupo B, y 11 al grupo C. Todos los participantes que no tuvieron inhibidores de FVIII tuvieron hemofilia A congénita severa. No se cuentan con otras características basales sociodemográficas y clínicas de forma diferenciada para los pacientes sin inhibidores de FVIII. Los participantes del grupo A tuvieron una mediana de 43.7 semanas de tiempo de profilaxis (RIC: 36.1 a

48.4), los del grupo B una mediana de 46.1 semanas (RIC: 36.7 a 49.3), y los del grupo C una mediana de 24 semanas (RIC: 24 a 24.3) de tiempo de uso de emicizumab.

La TAS que consideró todos los episodios de sangrado fue de 3.3 (IC 95%: 2.27 a 4.88) con una mediana de 1.6 episodios (RIC: 0 a 5.2) en el grupo A, de 4 (IC 95%: 2.66 a 5.91) con una mediana de 3.4 episodios (RIC: 1.1 a 6.3) en el grupo B, y de 55.2 (IC 95%: 35.95 a 84.89) con una mediana de 56.9 episodios (RIC: 26.1 a 70.8) en el grupo C. Por otra parte, la TAS considerando los episodios de sangrado que requirieron tratamiento con FVIII fue de 1.8 (IC 95%: 1.03 a 3.05) con una mediana de 0 episodios (RIC: 0 a 2.8) en el grupo A, de 1.9 (IC 95%: 1.05 a 3.35) con una mediana de 1.1 episodios (RIC: 0 a 3.3) en el grupo B, y de 52.3 (IC 95%: 28.26 a 96.68) con una mediana de 54.4 episodios (RIC: 24.1 a 70.8) en el grupo C. La TAS de los episodios de sangrado espontáneo fue de 0.6 (IC 95%: 0.25 a 1.29) en el grupo A, de 0.7 (IC 95%: 0.32 a 1.67) en el grupo B, y de 37.5 (IC 95%: 17.19 a 81.89) en el grupo C. Por otra parte, la TAS articular fue de 1.3 (IC 95%: 0.69 a 2.34) en el grupo A, de 1 (IC 95%: 0.47 a 1.94) en el grupo B, y de 30.8 (IC 95%: 15.8 a 59.93) en el grupo C. Además, la TAS de articulaciones diana fue de 0.9 (IC 95%: 0.42 a 1.94) en el grupo A, de 0.7 (IC 95%: 0.27 a 1.61) en el grupo B, y de 19.3 (IC 95%: 8 a 46.4) en el grupo C. No se cuentan con resultados para otros desenlaces solo para los pacientes sin inhibidores de FVIII.

En el análisis crítico, el ECA HAVEN 5 fue considerado como de alto riesgo de sesgo debido a que fue un estudio abierto, teniendo en cuenta que los participantes conocían la profilaxis que estuvieron recibiendo, lo que incurre en un sesgo de realización y de detección. Por estos motivos, es probable que algún grupo haya recibido algún cuidado diferenciado con un seguimiento más minucioso o en la evaluación de los desenlaces. Además, resulta incierto o poco claro la evaluación de las características basales de los participantes de todos los grupos de tratamiento debido a que estos datos no fueron presentados de forma estratificada para los pacientes sin inhibidores de FVIII. Por otra parte, el estudio estaría sujeto a un sesgo de patrocinio ya que recibió financiamiento del productor del medicamento, y estuvo involucrado en el diseño, recolección de datos, análisis estadístico, e interpretación de los resultados. Por otra parte, este estudio únicamente fue realizado en personas asiáticas, lo que limita la extrapolación de resultados. Asimismo, no presenta resultados para otros desenlaces además de la TAS para los pacientes sin inhibidores de FVIII, dejando un escenario de incertidumbre para los otros desenlaces de interés. Por otro lado, no se encontró algún criterio de elegibilidad específico para los pacientes con difícil acceso venoso. Cabe señalar, que tomando en cuenta estas limitaciones metodológicas, el estudio muestra resultados consistentes a los evidenciados en el ECA HAVEN 3 respecto al beneficio en la reducción de TAS.

El estudio HAVEN 7 es de fase IIIb, abierto, multicéntrico, de un solo brazo, que tuvo por objetivo evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética de emicizumab para la profilaxis de episodios de sangrado de menores de 12 meses de edad con hemofilia A

congénita severa sin inhibidores de FVIII (Pipe et al., 2024). Hasta la fecha, los autores publicaron los resultados del análisis primario realizado cuando todos los participantes hayan completado 52 semanas de seguimiento. Cabe resaltar que los resultados son únicamente descriptivos y no comparativos. Los autores incluyeron recién nacidos e infantes menores de 12 meses de edad, que pesen al menos 3 kg, y no previamente tratados o mínimamente tratados¹⁶. Además, los participantes tuvieron una adecuada función hematológica, hepática, y renal con criterios laborales similares a los del ECA HAVEN 3. Excluyeron a los participantes con sangrados activos, como hemorragia intracraneal. El resto de los criterios de elegibilidad fueron similares a los del ECA HAVEN 3. Cabe resaltar que no se menciona algún criterio de elegibilidad con respecto al difícil acceso venoso de los pacientes.

Los participantes recibieron una dosis inicial de emicizumab de 3 mg/kg una vez a la semana durante cuatro semanas por vía subcutánea seguido de una dosis de mantenimiento de 3 mg/kg cada dos semanas hasta cumplir las 52 semanas de seguimiento. Quienes completaron las 52 semanas con la dosis asignada inicialmente pudieron continuarla o cambiar a 1.5 mg/kg una vez a la semana o 6 mg/kg una vez cada cuatro semanas durante un tiempo de seguimiento planificado de siete años. Además, si presentaban más de dos episodios de sangrado en un intervalo de 12 semanas podían pasar a recibir emicizumab 3 mg/kg una vez a la semana desde la semana 17 de tratamiento.

Los autores incluyeron 55 participantes varones. De ellos, 25 (45.5 %) tuvieron menos de 3 meses de edad y 30 (54.5 %) entre 3 y 12 meses de edad. La media de edad fue de 5 ± 3.9 meses (rango: 9 días a 11 meses y 30 días) y la mediana del peso fue de 7.1 kg (rango: 3.2 a 12). El 9.1 % fueron hispanos o latinos, mientras que el 87.3 % fueron de raza blanca. La mayoría nacieron mediante una cesárea planificada (54.4 %) y fueron mínimamente tratados (54.5 %). Adicionalmente, el 74.5 % tuvieron historia familiar de hemofilia A, el 12.7 % una historia familiar de inhibidores de FVIII y el 61.8 % recibieron al menos un tratamiento previo de episodios de sangrado con terapias que contengan FVIII o antifibrinolíticos. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 101.9 semanas (rango: 52.6 a 119.7).

La TAS para todos los episodios de sangrado fue de 2 (IC 95%: 1.49 a 2.66) con una mediana de un episodio (RIC: 0.53 a 2.93) durante el tiempo de seguimiento. Por otra parte, la TAS considerando los episodios de sangrado que requirieron tratamiento con FVIII fue de 0.4 (IC 95%: 0.30 a 0.63) con una mediana de 0 episodios (RIC: 0 a 0.81). La TAS de los episodios de sangrado espontáneo fue de cero, con una mediana de cero episodios de sangrado espontáneos, y la TAS articular fue de 0 (IC 95%: 0.01 a 0.09) con una mediana de cero episodios de sangrado articular. Adicionalmente, el 83.6 % tuvo al menos un episodio de sangrado, que hizo un total de 207 episodios de sangrado.

¹⁶ Mínimamente tratado fue definido como uno a cinco días de exposición a algún tratamiento con FVIII para hemofilia tales como FVIII plasmático, FVIII recombinante, de plasma fresco o congelado, crioprecipitado, o productos sanguíneos completos.

De ellos, el 8.7 % fueron espontáneos, el 87.9 % fueron debido a traumatismos, y el 3.4 % debido a procedimientos o cirugías. En contraste, el 16.4 % tuvo cero episodios de sangrado, el 54.5 % tuvo cero episodios de sangrado que requirieron tratamiento con FVIII, ningún participante requirió tratamiento de un episodio de sangrado espontáneo, y el 94.5 % tuvo cero sangrados articulares que requirieron tratamiento.

Dos participantes (3.6 %) desarrollaron inhibidores contra el FVIII. Ambos fueron pacientes previamente no tratados que tuvieron menos de tres meses de edad. Uno de ellos tenía historia familiar de inhibidores de FVIII y ambos tuvieron la confirmación de los inhibidores luego de haber recibido tres y diez dosis no consecutivas de FVIII de vida media estándar y vida media extendida. El 29.1 % de los participantes presentaron al menos un evento adverso serio, haciendo un total de 30 eventos adversos serios, siendo los más frecuentes debido a caídas (n=4), lesiones en la cabeza (n=4), o enfermedades respiratorias (bronquiolitis, neumonía) que fueron consideradas serias ya que requirieron hospitalización. No obstante, ninguno fue relacionado a emicizumab. Ningún participante presentó algún evento tromboembólico ni microangiopatía trombótica.

El estudio fue considerado de alto riesgo de sesgo debido a la naturaleza de su diseño, al tratarse de un estudio de un solo brazo, no aleatorizado y abierto. Esta limitación metodológica impide atribuir con certeza el efecto observado exclusivamente al uso de emicizumab, así como establecer una relación causal entre su administración y los desenlaces evaluados, dado que el diseño no permite descartar la influencia de posibles factores de confusión. Asimismo, no es posible determinar su beneficio en comparación con el factor VIII, ya que el estudio no incluyó un grupo control. No obstante, los resultados obtenidos son consistentes para la TAS y la seguridad de emicizumab con lo observado en los ECA HAVEN 3 y HAVEN 5. Cabe resaltar que en el estudio HAVEN 7 sí se reportaron desarrollo de inhibidores de FVIII en dos pacientes (3.6 %), sin embargo, resulta difícil atribuir este desenlace al uso de emicizumab dado que previamente habían recibido FVIII como tratamiento de episodios de sangrado, y uno de ellos tuvo antecedente familiar de inhibidores de FVIII. No se menciona algún criterio de elegibilidad con respecto al difícil acceso venoso para la administración de FVIII, aunque es importante señalar que encontrar un acceso vascular en este grupo de pacientes puede requerir múltiples intentos y llegar a ser dañino para el menor de 12 meses de edad. Esto debido a la mayor complejidad para la canalización ya que este grupo de pacientes, generalmente presentan un pequeño calibre venoso y variaciones anatómicas propios de la edad, así como la falta de colaboración o la ansiedad del infante durante el procedimiento (Naik et al., 2019). De esta manera, esto puede conllevar a complicaciones como hematomas, sangrado, tromboflebitis o extravasación, o la exposición a otros eventos adversos de otras vías de acceso de mayor complejidad como la de un catéter venoso central que conlleva riesgo de neumotórax, sepsis, trombosis venosa, perforación venosa, entre otros (Naik et al., 2019).

El estudio HOHOEMI fue no aleatorizado, abierto, y tuvo por objetivo evaluar la eficacia, seguridad, y farmacocinética de emicizumab en pacientes menores de 12 años con hemofilia A congénita severa sin inhibidores de FVIII (Shima et al., 2019). Este estudio fue llevado a cabo en Japón y se reportaron los resultados de su análisis primario hasta julio de 2018. Los autores incluyeron pacientes con al menos 3 kg de peso y que hayan tenido documentado el tratamiento con factores de coagulación 12 semanas antes del enrolamiento de los menores de 2 años, y 24 semanas antes del enrolamiento de los mayores de 2 años. Además, excluyeron pacientes con algún otro trastorno de coagulación, con alguna enfermedad tromboembólica los 12 meses previos, y un elevado riesgo de microangiopatía trombótica según antecedentes familiares. Los participantes recibieron emicizumab a dosis de mantenimiento de 3 mg/kg cada dos semanas (grupo A) o 6 mg/kg una vez cada 4 semanas (grupo B) por vía subcutánea. Si luego de las 24 semanas aún se observaba beneficio clínico continuaron recibiendo la dosis asignada. Si no se observaba un beneficio clínico durante las primeras 12 semanas, pudieron aumentar su dosis a 3 mg/kg una vez a la semana. Es importante notar que no se menciona algún criterio de elegibilidad con respecto al difícil acceso venoso de los pacientes.

Los autores incluyeron 13 participantes varones. De ellos, 6 (46.2 %) formaron parte del grupo A y 7 (53.8 %) formaron parte del grupo B. La mediana de edad en el grupo A fue de 6.6 años (rango: 1.5 a 10.7) y del grupo B fue de 4.1 años (rango: 0.3 a 8.1). Un paciente no recibió profilaxis con FVIII previo a recibir emicizumab, mientras que el resto sí lo recibieron. La mediana de la duración de la profilaxis fue de 39.1 semanas (rango: 36.4 a 40.3) en el grupo A y de 32.1 semanas (rango: 24.1 a 36.4) en el grupo B. El 53.8 % no presentó un episodio de sangrado que requirió tratamiento.

La TAS para todos los episodios de sangrado fue de 14.1 (IC 95%: 7.6 a 26.2) con una mediana de 10.7 (rango: 2.5 a 35) en el grupo A y de 21.8 (IC 95%: 9.2 a 51.8) con una mediana de 13.8 (rango: 0 a 80.5) en el grupo B. Por otra parte, la TAS considerando los episodios de sangrado que requirieron tratamiento con FVIII fue de 1.3 (IC 95%: 0.6 a 2.9) con una mediana de 1.4 episodios (rango: 0 a 2.5) en el grupo A y de 0.7 (IC 95%: 0.2 a 2.6) con una mediana de 0 episodios (rango: 0 a 3.1) en el grupo B. La TAS de los episodios de sangrado espontáneo y de los episodios de sangrado articular que requirieron tratamiento fue de 0.2 (IC 95%: 0 a 1.6) y 0.9 (IC 95%: 0.3 a 2.3) en el grupo A. Esto no pudo ser calculado para los pacientes del grupo B debido al pequeño tamaño de muestra. Ningún participante desarrolló inhibidores contra el FVIII. Con respecto a la seguridad, un paciente (7.7 %) presentó dos eventos adversos serios debido a un dolor postraumático acompañado de sangrado y una hemorragia subcutánea. Sin embargo, estos eventos no fueron atribuidos al uso de emicizumab y no se presentaron eventos adversos potencialmente peligrosos para la vida de los pacientes o que llevaron a la discontinuación del uso de emicizumab. Además, no hubo ocurrencia de microangiopatía trombótica o eventos tromboembólicos. Todos los participantes

presentaron algún evento adverso no serio, siendo el más frecuente la contusión (76.9 %) y la nasofaringitis (38.5 %).

El estudio fue considerado de alto riesgo de sesgo debido a la naturaleza de su diseño al ser de un solo brazo, no aleatorizado, y abierto; con lo cual los resultados terminan siendo únicamente descriptivos. Asimismo, dado su diseño de etiqueta abierta y sin grupo control existe riesgo de sesgo de selección, realización, detección, y el no contar con resultados ajustados por factores confusores. Además, no es posible determinar si el efecto observado se atribuye únicamente al uso de emicizumab o la relación causa-efecto debido a la naturaleza de su diseño y a que no se puede evidenciar si su efecto fue influenciado por otros factores confusores. Además, no es posible determinar su beneficio en comparación con el FVIII debido a que no se tuvo un grupo control. Asimismo, debido al pequeño tamaño de muestra y a no haber realizado una selección aleatoria de los participantes, la representatividad de la muestra también se vería comprometida. Los resultados para la TAS y la seguridad de los episodios de sangrado que requirieron tratamiento son consistentes con lo observado en otros estudios. Sin embargo, la TAS para todos los episodios de sangrado (tratados y no tratados con FVIII) fue elevada. Esto se debió a que la mayoría de los episodios de sangrado tratados (88.9 %) y no tratados (no especifican la frecuencia) fueron debido a traumatismos lo que estaría relacionado al juego propio de la edad del niño, según lo reportado por los autores. No se menciona algún criterio de elegibilidad con respecto al difícil acceso venoso para la administración de FVIII; no obstante, es importante señalar que la canalización de una vía periférica para la administración de FVIII en este grupo etario también puede requerir de múltiples intentos exponiendo a los participantes a complicaciones como hematomas, sangrado, tromboflebitis o extravasación (Naik et al., 2019). Por este motivo, contar con otra vía de administración (como la subcutánea) para los pacientes que tengan documentado un difícil acceso venoso ayudaría en no exponerlos a complicaciones conocidas o a requerir de vías de acceso de mayor complejidad.

El estudio de Kim et al. tuvo por objetivo evaluar el uso de emicizumab en pacientes pediátricos de Corea con hemofilia A congénita severa sin inhibidores (Kim et al., 2024). Este fue un estudio retrospectivo que incluyó pacientes que recibieron emicizumab durante más de 6 meses y que 6 meses antes de recibir emicizumab también recibieron FVIII como tratamiento a demanda o como profilaxis. De esta manera, los autores realizaron una comparación indirecta del efecto con ambos medicamentos, administrados a los mismos pacientes, pero en diferentes periodos de tiempo. Este estudio fue llevado a cabo en Corea y se reportaron los resultados hasta marzo de 2024. Los autores incluyeron 21 pacientes pediátricos que tuvieron una mediana de edad al inicio de emicizumab de 4 años (rango: 0 a 11), y de los que el 95.2 % recibió FVIII como profilaxis antes de cambiar a emicizumab. La mayor parte recibía FVIII recombinante (85.7 %) seguido de FVIII plasmático (14.3 %), y el 14.3 % tuvo alguna articulación diana antes de recibir emicizumab. Todos recibieron una dosis inicial de emicizumab de

3 mg/kg una vez a la semana durante 4 semanas, mientras que el 9.5 % recibió una dosis de mantenimiento de 1.5 mg/kg una vez a la semana, el 14.3 % recibió una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg una vez cada 4 semanas y el 76.2 % recibió una dosis de mantenimiento de 3 mg/kg una vez cada 2 semanas. La media de la TAS (0.41 ± 1.11 vs. 7.04 ± 5.83 , $p < 0.001$) y de la TAS articular (0.21 ± 0.65 vs. 2.28 ± 2.52 , $p < 0.001$) con emicizumab fueron menores respecto a la TAS en el periodo en el que los pacientes recibían FVIII. Asimismo, durante la profilaxis con emicizumab hubo mayor frecuencia de cero episodios de sangrado en comparación con el periodo en el que recibían FVIII (85.7 % vs. 4.8 %, $p < 0.001$). Con respecto a la seguridad, no se reportaron eventos adversos potencialmente peligrosos para la vida de los pacientes, tampoco eventos que conlleven a la discontinuación de emicizumab, ni eventos tromboembólicos o hipersensibilidad sistémica.

El estudio cuenta con limitaciones metodológicas propias del diseño del estudio que no permite evidenciar una relación real de causa efecto. Además, haber evaluado a los pacientes de forma retrospectiva y en dos periodos diferentes conlleva a que los autores no tuvieron control de la recolección de los datos ni en la definición o evaluación de los desenlaces, así como que los pacientes pudieron haber tenido cuidados diferenciados entre el momento en que recibieron emicizumab y cuando recibieron FVIII habiendo sido tratados por diferentes grupos de profesionales. No se describe una selección aleatoria de los participantes y no se tiene claro si todos los pacientes potencialmente elegibles en el periodo de estudio fueron incluidos, por ello, no se puede emitir un juicio crítico respecto a la representatividad de la muestra. Además, no se brindan detalles de la medición de los desenlaces, sobre todo respecto a la definición de un episodio de sangrado, quiénes se encargaron de registrarlos (cuidadores, investigadores, o clínicos), y la forma en la que se confirmó su ocurrencia. Por otra parte, no se brindó la mediana del tiempo de seguimiento de los pacientes, lo que limitarían los resultados al mínimo de 6 meses de profilaxis que formaron parte de los criterios de elegibilidad. No se reporta una comparación sobre la seguridad de emicizumab con el FVIII, y no se observaron eventos adversos serios con el uso de emicizumab. Esto sería relevante dado que en el contexto de los pacientes con difícil acceso venoso se evitaría la exposición a eventos adversos serios relacionados a la vía de administración, así como otros eventos adversos serios como fenómenos tromboembólicos. De forma similar a los otros estudios incluidos, no se menciona algún criterio de elegibilidad con respecto al difícil acceso venoso para la administración de FVIII, aunque la vía de administración subcutánea sería relevante para la toma de decisión para este grupo de pacientes.

En resumen, las GPC incluidas no realizan una recomendación específica con respecto al uso de emicizumab en pacientes con hemofilia A congénita severa, sin inhibidores de FVIII y con difícil acceso venoso. Sin embargo, para una población más amplia (indistintamente del difícil acceso venoso) y en el contexto de primera línea, tal como se usaría el FVIII, la GPC de la ISTH sugiere su uso en adultos y pacientes pediátricos basándose en evidencia de muy baja certeza, mientras que la GPC de la BSH consideró

a emicizumab como una alternativa al concentrado de FVIII. Además, la recomendación no incluyó estudios realizados en menores de 12 años con hemofilia A congénita severa que no tengan inhibidores de FVIII, los que sí fueron incluidos en la presente ETS. Las ETS incluidas consideraron que emicizumab reducía los episodios de sangrado de los pacientes, con un beneficio menor en comparación con el concentrado de FVIII y con un perfil de seguridad aceptable, lo que lo convertía en una alternativa al FVIII. Además, mencionaron que tendría mayor utilidad en escenarios de difícil acceso venoso. La evidencia de la que se valieron fue llevada a cabo principalmente en personas con hemofilia A congénita severa, y en mayores de 12 años. No obstante, las ETS incluyeron estudios diferentes de ECA considerados de baja calidad para pacientes menores de 12 años. Por ello, CONITEC no aceptó su uso en pacientes menores de 12 años. Sin embargo, la evaluación de CONITEC contempló el escenario en el que el FVIII es una alternativa terapéutica, mas no el escenario en el que el FVIII no sería una opción (pacientes tienen un difícil acceso venoso). Por su parte, HAS aceptó el uso de emicizumab como alternativa a FVIII en este grupo etario a pesar de la ausencia de evidencia. Además, tomó en cuenta el contexto del difícil acceso venoso para recibir FVIII, concluyendo que en este escenario (de interés para la presente ETS) emicizumab sería una alternativa. De forma similar, HAS aceptó su uso en pacientes con hemofilia A congénita moderada con fenotipo de sangrado severo a pesar de que el estudio seleccionado haya incluido pacientes con hemofilia A congénita leve y moderada sin fenotipo de sangrado severo. Por otra parte, el ISSS consideró a emicizumab como una tecnología sanitaria de alto costo con una rentabilidad desfavorable, mientras que la CDA condicionó su uso a que el costo de emicizumab no debería de exceder el menor precio de la profilaxis con FVIII. Para esto, la CDA señaló que emicizumab requería de al menos una reducción del 89 % del costo para resultar costo efectivo en su contexto.

Los estudios HAVEN 3, HAVEN 5, HAVEN 7 y HOHOEMI no mencionan algún criterio de elegibilidad con relación al difícil acceso venoso de los pacientes, y sus resultados se limitan a pacientes con hemofilia A congénita severa. De esta manera, no se cuenta con evidencia que responda a pacientes con hemofilia A congénita moderada con fenotipo de sangrado severo. Los estudios reportaron que emicizumab redujo la TAS, TAS articular, y la TAS de sangrado espontáneo al compararlo con la no profilaxis y no conllevó al desarrollo de inhibidores contra el FVIII relacionado a emicizumab. Además, se evidenció un beneficio menor¹⁷ a favor de emicizumab tomando en cuenta la comparación intraindividual con la profilaxis con FVIII. Este resultado fue consistente y complementado para la población pediátrica con el estudio antes y después de Kim et al. Sin embargo, los resultados de los estudios incluidos se encuentran sujetos a limitaciones metodológicas que conllevaron a considerar a los estudios de alto riesgo de sesgo lo que debe ser considerado al momento de interpretar sus resultados. Por otra parte, no se observaron diferencias en la calidad de vida de los pacientes al comparar emicizumab con la no profilaxis durante el seguimiento a corto plazo, mientras que el

¹⁷ Magnitud según lo definido por el ISTH, que consideró como umbrales para la magnitud del beneficio de la TAS a 2 (trivial-pequeño), 6 (pequeño-moderado), y 9 (moderado-grande) episodios de sangrado.

resultado de la comparación antes y después del uso de emicizumab fue impreciso con respecto a la diferencia mínima clínicamente importante durante el seguimiento a largo plazo en mayores de 12 años.

En los estudios incluidos, el uso de emicizumab conllevó a una baja frecuencia de eventos adversos serios, sin embargo, no se identificaron resultados comparativos del uso de emicizumab vs. el factor VIII para este desenlace. Esto representa un punto importante de interés para la presente ETS dado que los pacientes con difícil acceso venoso podrían presentar mayor frecuencia de eventos adversos serios relacionados a la administración endovenosa de FVIII. Es importante resaltar que en el contexto de pacientes con difícil acceso venoso los reintentos de canalización de una vía periférica para la administración de FVIII puede exponer al paciente a complicaciones como infiltración, extravasación, flebitis, o tromboflebitis, además de una demora en la administración del medicamento o el requerimiento de vías alternativas de mayor complejidad. Se debe tener en cuenta que las vías de mayor complejidad como el catéter venoso central también expondría a los pacientes a otros eventos adversos como punción arterial, neumotórax, bacteriemia relacionada al catéter, hemotórax, trombosis, entre otros (Teja et al., 2024). Por este motivo, contar con otra vía de administración (como la subcutánea) para los pacientes que tengan documentado un difícil acceso venoso ayudaría a no exponerlos a complicaciones conocidas o a requerir de vías de acceso de mayor complejidad (Armenteros-Yeguas et al., 2017). Esto resulta de mayor relevancia en los pacientes pediátricos debido a que los pacientes pueden presentar un pequeño calibre venoso y variaciones anatómicas propios de la edad, así como falta de colaboración o ansiedad durante el procedimiento de canalización de vías endovenosas (Naik et al., 2019).

En conclusión, se consideraron los siguientes aspectos: i) Los pacientes con hemofilia A congénita severa, sin inhibidores del factor VIII, con acceso venoso dificultoso y que requieren profilaxis de episodios hemorrágicos (población objetivo), tienen como alternativas los reintentos de canalización de una vía periférica y/o la administración de FVIII por vía central. Sin embargo, existe la posibilidad de que ninguna de estas opciones sea factible, lo que podría impedir la administración del concentrado de FVIII. En ese contexto, los pacientes se encuentran expuestos a eventos adversos relacionados con la vía de administración o, en el peor de los casos, a un vacío terapéutico; ii) Las GPC incluidas no realizan una recomendación específica, para casos de difícil acceso venoso; ambas sugieren, para pacientes con hemofilia A congénita severa, sin inhibidores de FVIII, el uso de emicizumab como alternativa al FVIII con evidencia de muy baja calidad; iii) Las ETS incluidas, dirigidas a una población más amplia que la población objetivo, consideraron que la evidencia no permite determinar que emicizumab sea superior a FVIII, pero que sí tiene un efecto en la reducción de la TAS, por lo cual podría ser una alternativa al uso de FVIII. Además, mencionaron su potencial utilidad en escenarios de difícil acceso venoso. No obstante, señalaron que emicizumab presentaba una rentabilidad desfavorable o condicionaron su incorporación

a un acuerdo de reducciones de precio, con el fin de que su costo no supere la profilaxis con FVIII; iv) No se encontraron ECA que compararan emicizumab y FVIII en la población objetivo, ni en pacientes con Hemofilia A congénita severa en general, que permita determinar su eficacia comparativa. No obstante, la evidencia mostró que, comparado con la no profilaxis, emicizumab ofrece un beneficio para los pacientes con hemofilia A congénita severa. Así, reportaron que emicizumab redujo los episodios de sangrado, sin generar inhibidores contra el FVIII, ninguna diferencia clínicamente relevante en la calidad de vida y un perfil de seguridad adecuado. Por otro lado, los resultados de la comparación intraindividual o antes y después con la profilaxis con FVIII estuvo sujeto a limitaciones metodológicas que no permiten establecer una relación causa-efecto sobre emicizumab en los desenlaces estudiados; v) Los estudios incluidos no consideraron pacientes con hemofilia A congénita moderada con fenotipo de sangrado severo dejando un escenario de incertidumbre para este grupo de pacientes; vi) Los pacientes con difícil acceso venoso podrían encontrarse en un escenario de vacío terapéutico o verse expuestos a mayores eventos adversos debido a la vía de administración de FVIII (hemorragias, infecciones, entre otros); en ese contexto, tomando en cuenta el efecto de emicizumab en la reducción de la TAS y su administración por vía subcutánea, podría considerarse una alternativa razonable para profilaxis de episodios de sangrado, con un perfil adecuado de riesgo/beneficio, especialmente en la población pediátrica; vii) no obstante, dado que emicizumab no ha demostrado ser más eficaz y seguro que el FVIII, el uso de esta tecnología de costo elevado debe estar estrictamente centrado en aquellos pacientes en los que el difícil acceso venoso impide que el paciente reciba su tratamiento profiláctico con FVIII; dicha determinación de difícil acceso venoso debe realizarse tras una valoración documentada por médicos especialistas con experiencia en la profilaxis y tratamiento de pacientes con hemofilia A congénita severa.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de emicizumab para pacientes pediátricos con hemofilia A congénita severa, con difícil acceso venoso, sin inhibidores de factor VIII y que requieran profilaxis de episodios hemorrágicos, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Armenteros-Yeguas, V., Gárate-Echenique, L., Tomás-López, M. A., Cristóbal-Domínguez, E., Moreno-de Gusmão, B., Miranda-Serrano, E., & Moraza-Dulanto, M. I. (2017). Prevalence of difficult venous access and associated risk factors in highly complex hospitalised patients. *Journal of Clinical Nursing*, 26(23-24), 4267-4275. <https://doi.org/10.1111/jocn.13750>
- Bahl, A., Johnson, S., Alsbrooks, K., Mares, A., Gala, S., & Hoerauf, K. (2021). Defining difficult intravenous access (DIVA): A systematic review. *The Journal of Vascular Access*, 11297298211059648. <https://doi.org/10.1177/11297298211059648>
- Barg, A. A., Avishai, E., Budnik, I., Levy-Mendelovich, S., Barazani, T. B., Kenet, G., & Livnat, T. (2019). Emicizumab prophylaxis among infants and toddlers with severe hemophilia A and inhibitors-a single-center cohort. *Pediatric Blood & Cancer*, 66(11), e27886. <https://doi.org/10.1002/pbc.27886>
- Barg, A. A., Livnat, T., Budnik, I., Avishai, E., Brutman-Barazani, T., Tamarin, I., Bashari, D., Misgav, M., & Kenet, G. (2020). Emicizumab treatment and monitoring in a paediatric cohort: Real-world data. *British Journal of Haematology*, 191(2), 282-290. <https://doi.org/10.1111/bjh.16964>
- Borchertn, E., Lacassie, H. J., Concha, M., Rattalino, M., & Lema, G. (2021, septiembre 21). Acceso venoso difícil en pediatría. *Revista Chilena de Anestesia*. <https://revistachilenadeanestesia.cl/revchilanestv50-03-08/>
- Callaghan, M. U., Negrier, C., Paz-Priel, I., Chang, T., Chebon, S., Lehle, M., Mahlangu, J., Young, G., Kruse-Jarres, R., Mancuso, M. E., Niggli, M., Howard, M., Bienz, N. S., Shima, M., Jiménez-Yuste, V., Schmitt, C., Asikanius, E., Levy, G. G., Pipe, S. W., & Oldenburg, J. (2021). Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*, 137(16), 2231-2242. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009217>
- Castro, H. E., Briceño, M. F., Casas, C. P., & Rueda, J. D. (2012). The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion*, 30(1), 1. <https://doi.org/10.1007/s12288-012-0209-0>
- CDA. (2020). *CADTH Reimbursement Recommendation. EMICIZUMAB (HEMLIBRA — HOFFMANN-LA ROCHE LTD.)*. <https://www.cda-amc.ca/emicizumab>
- CONITEC. (2023). *Relatório de Recomendação. Emicizumabe*. <https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/resource/es/biblio-1518619>
- DIGEMID. (2024). *Hemlibra*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01130_V02.pdf
- Doncel, S. S., Mosquera, G. A. D., Cortes, J. M., Rico, C. A., Cadavid, F. J. M., & Peláez, R. G. (2023). Haemophilia A: A Review of Clinical Manifestations, Treatment, Mutations, and the Development of Inhibitors. *Hematology Reports*, 15(1), 130. <https://doi.org/10.3390/hematolrep15010014>
- EMA. (2018, marzo 1). *Hemlibra | European Medicines Agency (EMA)*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra>
- FDA. (2024). *DailyMed—HEMLIBRA- emicizumab injection, solution*. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2483adba-fab6-4d1b-96c5-c195577ed071>

- HAS. (2019). *Emicizumab. HEMLIBRA 30 mg/ml, solution injectable HEMLIBRA 150 mg/ml, solution injectable*. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3114482/en/hemlibra-emicizumab
- HAS. (2023). *Emicizumab. HEMLIBRA 30 et 150 mg/ml, solution injectable*. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3447364/en/hemlibra-emicizumab-haemophilia-a-congenital-factor-viii-deficiency
- Heiman, M. (2024). *Genetics of hemophilia A and B*. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/genetics-of-hemophilia-a-and-b?search=hemofilia%20a&source=search_result&selectedTitle=4%7E83&usage_type=default&display_rank=4#H976720939
- INSN - San Borja. (2021). *Guía de Procedimiento de Enfermería: Cateterismo Venoso Periférico de difícil acceso*. https://portal.insnsb.gob.pe/docs-trans/resoluciones/archivopdf.php?pdf=2021/RD%20N%C2%B0%20000120-2021-DG-INSNSB%20035%20GUIA%20CATETERISMO%20VENOSO%20PERIF%C3%89RICO%20DE%20DIF%C3%8DCIL%20ACCESO_VERSION%2001.pdf
- Iorio, A., Stonebraker, J. S., Chambost, H., Makris, M., Coffin, D., Herr, C., Germini, F., & Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia. (2019). Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Annals of Internal Medicine*, 171(8), 540-546. <https://doi.org/10.7326/M19-1208>
- ISSS. (2023). *EMICIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO PRIMERA LÍNEA EN PROFILAXIS HEMOFILIA A SEVERA CON Y SIN INHIBIDORES*. <https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/resource/es/biblio-1554191>
- Kavakli, K., Yang, R., Rusen, L., Beckmann, H., Tseneklidou-Stoeter, D., Maas Enriquez, M., & LEOPOLD II Study Investigators. (2015). Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: Results from a randomized trial (LEOPOLD II). *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 13(3), 360-369. <https://doi.org/10.1111/jth.12828>
- Kim, S. E., Kim, J. Y., Park, J. A., Lyu, C. J., Hahn, S. M., Han, J. W., & Park, Y. S. (2024). Real-world experience of emicizumab prophylaxis in Korean children with severe hemophilia A without inhibitors. *Blood Research*, 59(1), 34. <https://doi.org/10.1007/s44313-024-00039-1>
- Kloosterman, F. R., Zwagemaker, A.-F., Bagot, C. N., Beckers, E. A. M., Castaman, G., Cnossen, M. H., Collins, P. W., Hay, C., Hof, M., Laros-van Gorkom, B., Leebeek, F. W. G., Male, C., Meijer, K., Pabinger, I., Shapiro, S., Coppens, M., Fijnvandraat, K., & Gouw, S. C. (2022). The bleeding phenotype in people with nonsevere hemophilia. *Blood Advances*, 6(14), 4256-4265. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007620>
- Konkle, B. A., & Nakaya Fletcher, S. (2023). Hemophilia A. En M. P. Adam, J. Feldman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1404/>
- Kruse-Jarres, R., Oldenburg, J., Santagostino, E., Shima, M., Kempton, C. L., Kessler, C. M., Lehle, M., Chebon, S., Selak Bienz, N., Asikanius, E., & Mahlangu, J. (2019). Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without

- inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia*, 25(2), 213-220. <https://doi.org/10.1111/hae.13655>
- Mahlangu, J., Oldenburg, J., Paz-Priel, I., Negrier, C., Niggli, M., Mancuso, M. E., Schmitt, C., Jiménez-Yuste, V., Kempton, C., Dhalluin, C., Callaghan, M. U., Bujan, W., Shima, M., Adamkewicz, J. I., Asikanius, E., Levy, G. G., & Kruse-Jarres, R. (2018a). Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *The New England Journal of Medicine*, 379(9), 811-822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803550>
- Mahlangu, J., Oldenburg, J., Paz-Priel, I., Negrier, C., Niggli, M., Mancuso, M. E., Schmitt, C., Jiménez-Yuste, V., Kempton, C., Dhalluin, C., Callaghan, M. U., Bujan, W., Shima, M., Adamkewicz, J. I., Asikanius, E., Levy, G. G., & Kruse-Jarres, R. (2018b). Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 379(9), 811-822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803550>
- Manco-Johnson, M. J., Abshire, T. C., Shapiro, A. D., Riske, B., Hacker, M. R., Kilcoyne, R., Ingram, J. D., Manco-Johnson, M. L., Funk, S., Jacobson, L., Valentino, L. A., Hoots, W. K., Buchanan, G. R., DiMichele, D., Recht, M., Brown, D., Leissinger, C., Bleak, S., Cohen, A., ... Evatt, B. L. (2007). Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *The New England Journal of Medicine*, 357(6), 535-544. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067659>
- Manco-Johnson, M. J., Kempton, C. L., Reding, M. T., Lissitchkov, T., Goranov, S., Gercheva, L., Rusen, L., Ghinea, M., Uscatescu, V., Rescia, V., & Hong, W. (2013). Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. On-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 11(6), 1119-1127. <https://doi.org/10.1111/jth.12202>
- Marchesini, E., Morfini, M., & Valentino, L. (2021). Recent Advances in the Treatment of Hemophilia: A Review. *Biologics: Targets & Therapy*, 15, 221. <https://doi.org/10.2147/BTT.S252580>
- Naik, V. M., Mantha, S. S. P., & Rayani, B. K. (2019). Vascular access in children. *Indian Journal of Anaesthesia*, 63(9), 737-745. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_489_19
- Négrier, C., Mahlangu, J., Lehle, M., Chowdary, P., Catalani, O., Bernardi, R. J., Jiménez-Yuste, V., Beckermann, B. M., Schmitt, C., Ventriglia, G., Windyga, J., d'Oiron, R., Moorehead, P., Koparkar, S., Teodoro, V., Shapiro, A. D., Oldenburg, J., & Hermans, C. (2023). Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (HAVEN 6): A multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. *The Lancet. Haematology*, 10(3), e168-e177. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00377-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00377-5)
- Pipe, S. W., Collins, P., Dhalluin, C., Kenet, G., Schmitt, C., Buri, M., Jiménez-Yuste, V., Peyvandi, F., Young, G., Oldenburg, J., Mancuso, M. E., Kavakli, K., Kiialainen, A., Deb, S., Niggli, M., Chang, T., Lehle, M., & Fijnvandraat, K. (2024). Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): Primary analysis of a phase 3b open-label trial. *Blood*, 143(14), 1355-1364. <https://doi.org/10.1182/blood.2023021832>
- Pipe, S. W., Shima, M., Lehle, M., Shapiro, A., Chebon, S., Fukutake, K., Key, N. S., Portron, A., Schmitt, C., Podolak-Dawidziak, M., Selak Bienz, N., Hermans, C.,

- Campinha-Bacote, A., Kiialainen, A., Peerlinck, K., Levy, G. G., & Jiménez-Yuste, V. (2019). Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): A multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *The Lancet. Haematology*, 6(6), e295-e305. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30054-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30054-7)
- Rayment, R., Chalmers, E., Forsyth, K., Gooding, R., Kelly, A. M., Shapiro, S., Talks, K., Tunstall, O., Biss, T., & 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. <https://doi.org/10.1111/bjh.16704>
- Reyes, A., Révil, C., Niggli, M., Chebon, S., Schlagmüller, S., Flacke, J.-P., Zortel, M., Paz-Priel, I., Asikanius, E., Hampton, R., Mahajan, A., Schmidt, E., & 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. <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1649378>
- Rezende, S. M., Neumann, I., Angchaisuksiri, P., Awodu, O., Boban, A., Cuker, A., Curtin, J. A., Fijnvandraat, K., Gouw, S. C., Gualtierotti, R., Makris, M., Nahuelhual, P., O'Connell, N., Saxena, R., Shima, M., Wu, R., & Rosendaal, F. R. (2024). International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 22(9), 2629-2652. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.05.026>
- Rodríguez Calero, M. Á. (2019). Definiendo la vía venosa periférica de difícil canalización y los factores de riesgo asociados: Revisión sistemática. *Medicina balear*, 34(1), 11-19.
- Salen, P., & Babiker, H. M. (2024). Hemophilia A. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470265/>
- Shima, M., Nogami, K., Nagami, S., Yoshida, S., Yoneyama, K., Ishiguro, A., Suzuki, T., & Taki, M. (2019). A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*, 25(6), 979-987. <https://doi.org/10.1111/hae.13848>
- Skinner, M. W., Négrier, C., Paz-Priel, I., Chebon, S., Jiménez-Yuste, V., Callaghan, M. U., Lehle, M., Niggli, M., Mahlangu, J., Shapiro, A., Shima, M., Campinha-Bacote, A., Levy, G. G., Oldenburg, J., von Mackensen, S., & Pipe, S. W. (2021). The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 27(5), 854-865. <https://doi.org/10.1111/hae.14363>
- Teja, B., Bosch, N. A., Diep, C., Pereira, T. V., Mauricio, P., Sklar, M. C., Sankar, A., Wijeyesundera, H. C., Saskin, R., Walkey, A., Wijeyesundera, D. N., & Wunsch, H. (2024). Complication Rates of Central Venous Catheters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Internal Medicine*, 184(5), 474-482. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.8232>

- Verhagen, M. J. A., van Balen, E. C., Blijlevens, N. M. A., Coppens, M., van Heerde, W. L., Leebeek, F. W. G., Rijpmma, S. R., van Vulpen, L. F. D., Gouw, S. C., & Schols, S. E. M. (2024). Patients with moderate hemophilia A and B with a severe bleeding phenotype have an increased burden of disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 22(1), 152-162. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.09.029>
- World Federation of Hemophilia. (2023). Annual Global Survey. *World Federation of Hemophilia*. <https://wfh.org/research-and-data-collection/annual-global-survey/>
- Wyrwich, K. W., Krishnan, S., Poon, J. L., Auguste, P., von Maltzahn, R., Yu, R., & von Mackensen, S. (2015). Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 21(5), 578-584. <https://doi.org/10.1111/hae.12642>
- Yang, R., Wang, S., Wang, X., Sun, J., Chuansumrit, A., Zhou, J., Schmitt, C., Hsu, W., Xu, J., Li, L., Chang, T., & Zhao, X. (2022). Prophylactic emicizumab for hemophilia A in the Asia-Pacific region: A randomized study (HAVEN 5). *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 6(2), e12670. <https://doi.org/10.1002/rth2.12670>
- Young, G., Liesner, R., Chang, T., Sidonio, R., Oldenburg, J., Jiménez-Yuste, V., Mahlangu, J., Kruse-Jarres, R., Wang, M., Uguen, M., Doral, M. Y., Wright, L. Y., Schmitt, C., Levy, G. G., Shima, M., & Mancuso, M. E. (2019). A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*, 134(24), 2127-2138. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001869>

VIII. ANEXO

ANEXO N.º 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir emicizumab 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 (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD2016):

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A congénita severa*, con difícil acceso venoso**, sin inhibidores de factor VIII, y que requieran profilaxis de episodios hemorrágicos
Grupo etario	Menores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento§	- Diagnóstico de hemofilia A congénita severa*, con difícil acceso venoso**, sin inhibidores de factor VIII, y que requieran profilaxis de episodios hemorrágicos, descrito en la historia clínica - No ser candidato a recibir FVIII por catéter venoso central - Con al menos 3 kg de peso - Sin antecedentes de enfermedad tromboembólica los 12 meses previos, ni factores de riesgo para el desarrollo de alguna enfermedad tromboembólica según la evaluación del médico hematólogo - Adecuada función hepática y renal - Sin alguna otra enfermedad hematológica congénita diferente de hemofilia A - Ausencia de inhibidores de FVIII en los últimos 6 meses - Reporte de calidad de vida según instrumento estandarizado***
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento utilizando el Anexo N° 7	- Reporte de la evolución clínica del paciente en la historia clínica. - Reporte sobre la adherencia del paciente al tratamiento - Dosaje de inhibidores (ensayo cromogénico de factor bovino) cada 6 meses a 12 meses - Dosaje de inhibidores y factor VIII (ensayo cromogénico bovino) antes y después de un procedimiento quirúrgico de corresponder - Reporte de calidad de vida en el 1er año de uso según instrumento estandarizado*** - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM[∂]) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia† del centro asistencial de corresponder
Criterios para la suspensión del medicamento	- Eventos adversos serios† - Aparición de inhibidores de FVIII

[#]El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de hematología.

*Factor de coagulación <1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal.

**Cuando un profesional de salud con experiencia en la canalización de vías periféricas tiene dos o más intentos fallidos de acceso intravenoso periférico utilizando técnicas tradicionales o el paciente tiene antecedentes documentados en la historia clínica de difícil acceso venoso. Estos criterios deberán de ser avalados y documentados por la junta médica y certificado por un hematólogo.

***Se deberá utilizar el instrumento Haemo-Qol, disponible en <https://haemoqol.de/>

§El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

† Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

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

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 29 de agosto de 2024		Resultado
Estrategia	#1	(Hemophilia A[Mesh] OR Hemophilia A[tiab] OR Haemophilia A[tiab] OR Classic Hemophilia[tiab] OR Classic Haemophilia[tiab] OR Factor-8 Deficien*[tiab] OR Factor-VIII Deficien*[tiab]) AND (Emicizumab[Supplementary Concept] OR Emicizumab[tiab] OR Hemlibra[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	67

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 29 de agosto de 2024		Resultado
Estrategia	#1	MH Hemophilia A	49
	#2	Hemophilia-A:ti,ab,kw	1329
	#3	Haemophilia-A:ti,ab,kw	1329
	#4	(Classic NEAR/1 Hemophilia):ti,ab,kw	0
	#5	(Classic NEAR/1 Haemophilia):ti,ab,kw	0
	#6	(Factor-8 NEAR/1 Deficien*):ti,ab,kw	1
	#7	(Factor-VIII NEAR/1 Deficien*):ti,ab,kw	45
	#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1369
	#9	Emicizumab:ti,ab,kw	91
	#10	Hemlibra:ti,ab,kw	4
	#11	#9 OR #10	91
	#12	#8 AND #11	86

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 29 de agosto de 2024		Resultado
Estrategia	#1	((emicizumab) OR (hemlibra)) AND (db:("LILACS"))	7