



EMICIZUMAB EN COMPARACIÓN CON CCPA EN
EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
HEMOFILIA A CONGÉNITA SEVERA E
INHIBIDORES CONTRA EL FVIII

Lima, 28 de febrero del 2022

EMICIZUMAB EN COMPARACIÓN CON CCPA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HEMOFILIA A CONGÉNITA SEVERA E INHIBIDORES CONTRA EL FVIII

Contenido	Página
I. PREGUNTA PICO	2
II. MARCO TEÓRICO	2
i. Condición de interés	2
ii. Tecnología sanitaria de interés	3
III. METODOLOGÍA	4
IV. SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA	6
V. RESULTADOS	8
i. Guías de práctica clínica	8
ii. Evaluaciones de tecnología sanitaria	10
iii. Ensayos clínicos	12
VI. CONCLUSIONES	18
VII. BIBLIOGRAFÍA	19



I. PREGUNTA PICO

P	Paciente masculino quien cursa con Hemofilia A (FVIII:C= <1%) congénita severa e inhibidores contra el FVIII.
I	Emicizumab (vía de administración subcutánea)
C	Concentrado Complejo Protrombínico activado – CCPa
O	1. Mejora de la calidad de vida relacionada con la salud en términos de: salud articular, discapacidad física, disminución de ausentismo laboral, dolor, restricción de la actividad física, aplicación subcutánea 2. Adherencia al tratamiento 3. Tasa anual de sangrado (eficacia) 4. Comodidad de administración 5. Eventos adversos (seguridad) 6. Reducción de costos

II. MARCO TEORICO

i. CONDICIÓN DE INTERÉS

La hemofilia es una enfermedad hematológica congénita ligada al cromosoma X, es decir que el fenotipo se presenta únicamente en varones, mientras que las mujeres son solo portadoras. La hemofilia consiste en la ausencia de algún factor de coagulación (i.e., VIII o IX). La hemofilia A que es ocasionada por la deficiencia de factor de coagulación VIII y la hemofilia B que es causada por deficiencia del factor de coagulación IX. Dichas deficiencias son a su vez producto de mutaciones genéticas. El tipo de hemofilia de interés para la presente evaluación es la hemofilia A.

Los pacientes que padecen hemofilia forman hematomas con facilidad, presentan sangrado persistente luego de alguna cirugía o golpe, y sufren de episodios de sangrado espontáneo de articulaciones, músculos o tejido blando. La prevalencia de hemofilia A es similar en los diferentes países del mundo, encontrándose alrededor de 1 paciente con hemofilia A cada 10 000 nacidos (Mannucci and Tuddenham 2001).

La severidad de la condición ha sido definida por la Sociedad de Trombosis y Hemostasia en base a las concentraciones basales de los factores de coagulación de la siguiente manera:

- a. Severa: factor de coagulación <0.01 unidades por mililitro (u/ml)
- b. Moderada: factor de coagulación entre 0.01 y 0.05 u/ml
- c. Leve: factor de coagulación >0.05 u/ml



En este punto cabe mencionar que, dentro de los pacientes con hemofilia A que reciben tratamiento profiláctico de reemplazo con factor VIII, cerca al 30% desarrollan anticuerpos hacia el factor VIII inyectado, lo cual conlleva consecuencias clínicas importantes relacionadas a la incertidumbre en la respuesta al tratamiento (J. Oldenburg, El-Maarri, and Schwaab 2002). Asimismo, se ha descrito que el desarrollo de anticuerpos se encuentra asociado al nivel de severidad, siendo este más frecuente en pacientes con hemofilia A severa.

La respuesta inmunológica en pacientes con anticuerpos contra factores de coagulación puede darse de manera lenta y débil (<5 unidades Bethesda), a lo que se denomina baja respuesta, o de manera rápida y fuerte (≥ 5 unidades Bethesda) llamada alta respuesta. En los casos de pacientes con alta respuesta, el manejo de los episodios de sangrado se debe realizar utilizando los denominados agentes puente como el factor VIIa (rFVIIa) recombinante o el concentrado de complejo de protrombina activado CCPa (FEIBA); mientras que los pacientes con baja respuesta por lo general son manejados satisfactoriamente con factor VIII en altas dosis. Para el tratamiento profiláctico de rutina de pacientes con inhibidores de factor VIII se emplean también los agentes puente o tratamiento de reemplazo con factor VIII en altas dosis.

ii. TECNOLOGÍA DE INTERES

Emicizumab es un anticuerpo biespecífico contra el factor IXa y el factor X. El mecanismo de acción de emicizumab consiste en imitar el rol del cofactor VIIIa que permite la interacción entre el factor IXa y el factor X que lleva finalmente al proceso de coagulación. En condiciones normales, el factor VIII activado (i.e., factor VIIIa) se une al factor IXa y al factor X y ejerce su actividad favoreciendo la interacción entre dichos factores. De manera similar, los factores IXa y X se unen a cada uno los brazos del anticuerpo emicizumab posicionándose así en una configuración como la que se obtiene de su unión al cofactor VIIIa. Dicha configuración espacial favorece su interacción, activando el proceso de coagulación (Kitazawa et al. 2012).

Emicizumab, de nombre comercial HEMLIBRA® en su presentación inyectable para uso subcutáneo cuenta con aprobación para comercialización en los Estados Unidos por parte de la agencia reguladora Food and Drug Administration (FDA) desde el 2017 para el tratamiento profiláctico de rutina en la prevención o reducción de la frecuencia de episodios de sangrado en pacientes adultos, pediátricos o neonatos con hemofilia A con o sin inhibidores de factor VIII. La dosis recomendada en la etiqueta es de 3mg/kg vía subcutánea una vez a la semana por 4 semanas, seguida de una dosis de mantenimiento de 1.5mg/kg una vez a la semana o 3mg/kg cada dos semanas, o 6mg/kg cada cuatro semanas (Food and Drug Administration 2017).



La evidencia que respalda la recomendación de la FDA para la población de pacientes con inhibidores de factor VIII corresponde a los ensayos HAVEN 1 y HAVEN 4 en adolescentes y adultos, y HAVEN 2 en pacientes pediátricos.

De manera similar, emicizumab cuenta con aprobación para comercialización en Europa por parte de la agencia reguladora European Medicines Agency desde el 2018 para uso como profilaxis de rutina para el control de episodios de sangrado en pacientes con: 1) hemofilia A con inhibidores de factor VIII o 2) hemofilia severa sin inhibidores de factor VIII. Las dosis recomendadas son las mismas que menciona la FDA. La evidencia utilizada en la evaluación corresponde a los estudios HAVEN 1, 2, 3 y 4 (European Medicines Agency 2018).

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de emicizumab en el tratamiento de hemofilia A de manera general con la finalidad de mantener la búsqueda sensible. Adicionalmente, para el marco teórico se revisaron las etiquetas publicadas por las agencias reguladoras FDA y EMA, así como revisiones narrativas y la página web UpToDate para la obtención de información sobre el mecanismo de acción del fármaco.

Para la búsqueda de los estudios pertinentes se utilizó el motor de búsqueda PubMed. A los estudios identificados se aplicaron los criterios de elegibilidad, los cuales indican una priorización de la evidencia de mayor nivel (i.e., ECA fase III, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis). Para ello se aplicaron los filtros correspondientes en las herramientas de PubMed (i.e., clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, systematic review). Los estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad fueron incluidos para la revisión manual utilizando la herramienta RAYYAN.

En cuanto a las GPC y las ETS, se empleó la base de datos de TRIPDATABASE, así como una búsqueda manual de las páginas web de instituciones dedicadas a la investigación en salud pertinentes a la condición de interés de la presente evaluación.

Los términos de búsqueda utilizados para ensayos fueron tanto en lenguaje libre como en términos MeSH (Tabla 1)

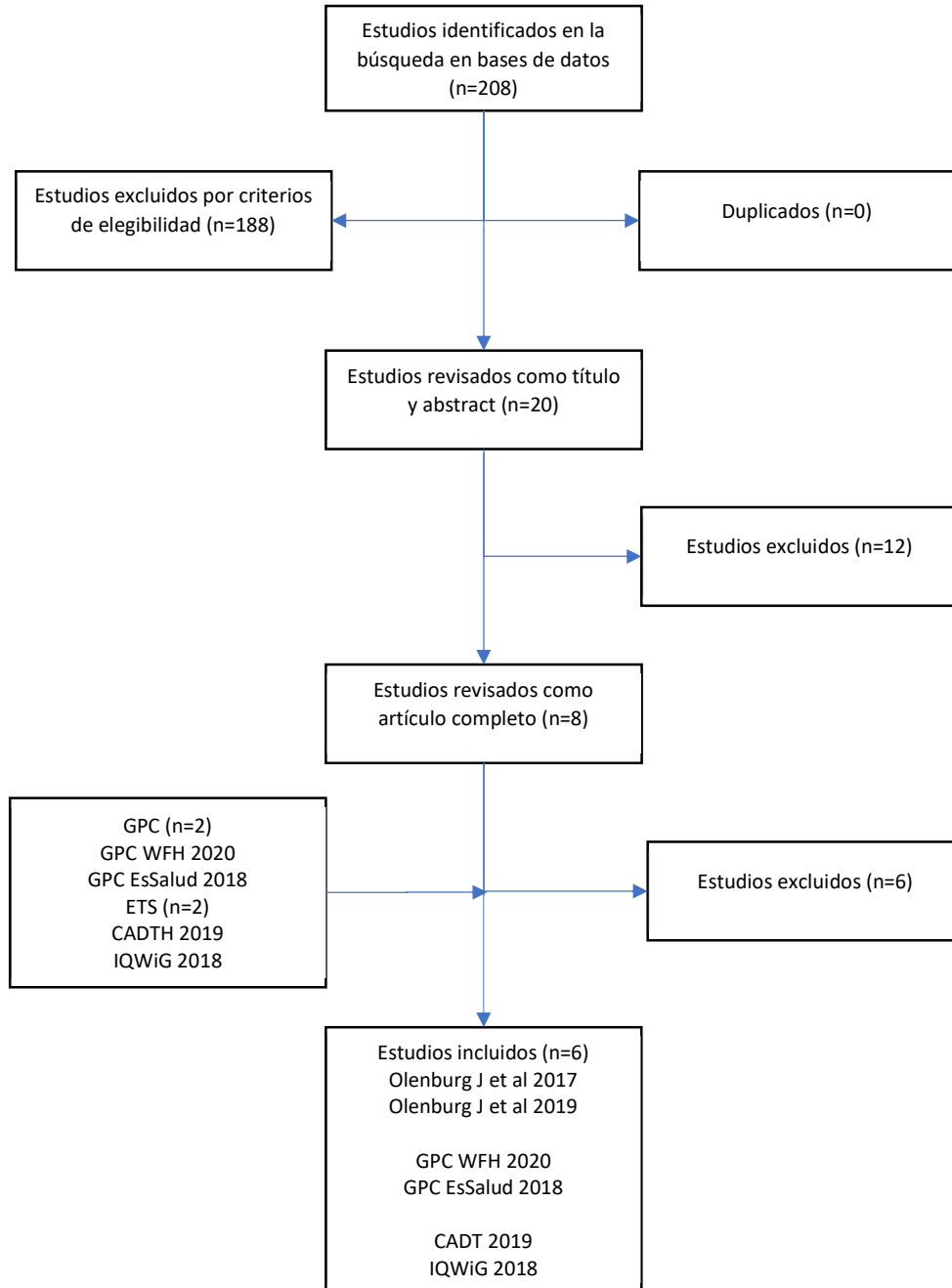
Tabla 1. Términos de búsqueda

Términos de búsqueda	Resultados	Resultados luego de aplicar criterios de elegibilidad
"emicizumab"[Supplementary Concept] AND "Hemophilia A"[MeSH Terms]	208	20



FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE EVIDENCIA:

Estudios obtenidos al 19 de febrero 2022



IV. SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA

Se llevó a cabo una búsqueda que incluyó únicamente a la condición de manera general (i.e., hemofilia A) y a la intervención de interés (i.e., emicizumab) con la finalidad de mantener la búsqueda sensible y abarcar la mayor cantidad de estudios posibles; esta búsqueda arrojó 208 estudios, los cuales fueron sometidos a un filtro según los criterios de elegibilidad tal como se menciona en la sección metodológica. Al aplicar el filtro se contó con 20 estudios relevantes, los cuales fueron agregados a la herramienta RAYYAN para ser evaluados manualmente en cuanto a título y abstract.

Por otra parte, se identificaron GPC y ETS siguiendo la metodología especificada previamente.

A continuación, los motivos más relevantes de exclusión de los ensayos, GPC y ETS que no se han considerado como evidencia de relevancia para la presente evaluación.

Estudios excluidos (n=6)

1. **Mahlangu J, Oldenburg J, Callaghan M, et al. 2018 “Bleeding events and safety outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: a prospective, multi-centre, non-interventional study”.** No fue incluido por tratarse de un estudio no-intervencional que no brinda información adicional.
2. **Oldenburg J, Shima M, Kruse-Jarres R, et al. Bleeding events and safety outcomes in pediatric persons with hemophilia A with inhibitors: the first non-interventional study (NIS) from a real-world setting.** No fue incluido por tratarse de un estudio no-intervencional que no brinda información adicional.
3. **Pipe SW et al 2019 “Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study”.** No fue incluido por no cumplir con los criterios de elegibilidad (no cuenta con grupo control y se trata de un estudio descriptivo y no de prueba de hipótesis), y por incluir principalmente pacientes sin inhibidores, lo cual no responde a la pregunta PICO.
4. **Young G et al 2019 “A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors”.** No fue incluido por tratarse de un estudio descriptivo, sin prueba de hipótesis, por lo que no cumple con los criterios de elegibilidad.
5. **Shima M et al 2021 “Long-term safety and efficacy of emicizumab for up to 5.8 years and patients' perceptions of symptoms and daily life: A phase 1/2 study in patients with severe haemophilia A”.** No fue incluido por tratarse de un estudio exploratorio en términos de eficacia, y por incluir tanto a pacientes con inhibidores como sin



inhibidores (18 en total). En cuanto a la seguridad, no se observan diferencias con los reportes a corto plazo.

6. **Callaghan MU et al 2021 “Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies”**. No fue incluido por tratarse de un estudio descriptivo que reporta data acumulada de los ensayos HAVEN 1-4, los cuales, además, incluyen tanto pacientes con inhibidores como sin inhibidores.

Estudios incluidos (n=2)

1. **Oldenburg J et al 2019 “The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study”**. Fue evaluado en una ETS previa por lo que se incluyeron solo los aspectos más relevantes para responder a la pregunta PICO.
2. **Oldenburg J et al 2017 “Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors”**. Fue evaluado en una ETS previa por lo que se incluyeron solo los aspectos más relevantes para responder a la pregunta PICO.

GPC incluidas (n=2)

1. **World Federation of Hemophilia (WFH) “WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition” 2020**
2. **Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de hemofilia en el Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud) 2018**

ETS incluidas (n=2)

1. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) “Hemlibra (emicizumab): Economic Review Report”**
2. **Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) “Emicizumab (Hemophilia A)” 2018**



V. RESULTADOS

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

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

El capítulo 8 de la GPC de WFH se refiere exclusivamente al tratamiento de pacientes que presentan inhibidores de factores de coagulación (dentro de los cuales se encuentra el factor VIII).

En dicho capítulo, los elaboradores de la GPC recomiendan el uso de emicizumab como tratamiento profiláctico, por encima de la profilaxis con agentes puente, para el tratamiento de pacientes con hemofilia A e inhibidores que nunca han recibido o han fallado a la inducción de tolerancia inmunológica. Los autores mencionan que la recomendación se sostiene sobre la observación de una mejor eficacia de emicizumab en la prevención del sangrado y una forma más simple de administración, al ser inyectada de manera subcutánea y semanalmente. De estas observaciones solo la eficacia ha sido respaldada con evidencia, aunque esta sería indirecta y de baja calidad al tratarse de un análisis exploratorio del ensayo HAVEN 1 correspondiente a la comparación intrapersonal del brazo C del estudio.

Por lo mencionado, se tiene que, si bien la GPC recomienda emicizumab por encima del tratamiento profiláctico con agentes puente para pacientes con hemofilia A e inhibidores, dicha recomendación no cuenta con un sustento sólido en la evidencia científica. De hecho, la recomendación mencionada se encuentra clasificada bajo la categoría de “basada en consenso”.

Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de hemofilia en el Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud) 2018 (Mendoza Ordoñez et al. 2018)

Los elaboradores de la GPC de EsSalud emiten recomendaciones para el tratamiento profiláctico de la población general de pacientes con hemofilia A y B. Para estos pacientes recomiendan el tratamiento profiláctico rutinario con el factor de coagulación ausente (factor VIII para hemofilia A). Sin embargo, no emiten recomendaciones para el tratamiento profiláctico de la población específica de pacientes con hemofilia A e inhibidores de factor VIII de alta respuesta.

Para la población específica de pacientes con hemofilia A e inhibidores de alta respuesta, los elaboradores de la GPC se centran más bien en el manejo de episodios de sangrado (mas no en tratamiento profiláctico), separándolos en episodios que conllevan a riesgo vital inmediato y los que no conllevan a riesgo vital inmediato. A

manera de información adicional, se considera pertinente describir dichas recomendaciones en la presente evaluación.

Así, para el tratamiento de episodios de sangrado que conllevan a riesgo vital inmediato, se recomienda como primera línea el uso de tratamiento puente con concentrado del complejo protrombínico activado (CCPA) a dosis de 75-100 U/kg cada 8-12h; y en caso de no respuesta a CCPA sugieren el uso de factor VII activado recombinante (rFVIIa) a dosis inicial de 120-270 µg/kg.

Por otra parte, en pacientes con hemorragias que no conllevan a riesgo vital inmediato, los elaboradores de la GPC recomiendan el tratamiento con CCPA a dosis de 75-100 IU/kg bolo único; y en aquellos que no responden a CCPA utilizar rFVIIa a dosis de 270 µg/kg dosis única o 90 µg/kg 2-3 dosis c/2-3 horas.

La GPC menciona que todas las recomendaciones descritas en los párrafos anteriores han sido adaptadas de las encontradas en la GPC del Ministerio de Salud de Chile (Chile, 2013) publicada en el 2013, la cual mostró consistencia con el consenso publicado en el 2008 por el Comité Latinoamericano sobre la Terapéutica de Personas con Inhibidores (CLOTTING) (Pérez Bianco, y otros). En este punto es importante mencionar que ambas referencias utilizadas por los elaboradores de la GPC de EsSalud preceden a la publicación de los ensayos sobre emicizumab. Asimismo, la GPC de EsSalud ha sido publicada en el 2018, con lo que ésta probablemente fue desarrollada antes de la publicación de los ensayos de fase II y III de emicizumab.

Se tiene entonces que, por un lado, las recomendaciones de la GPC de EsSalud no consideran el escenario del tratamiento profiláctico de rutina para la población específica de pacientes con hemofilia A severa e inhibidores de alta respuesta; y que más bien para dicha población se limita a recomendar tratamientos para el control de episodios de sangrado. Para ninguno de los escenarios planteados se menciona el uso de emicizumab, lo cual probablemente se deba a que tanto el desarrollo de dicha GPC como las GPC utilizadas como referencia preceden a la publicación de los ensayos sobre emicizumab. Para el tratamiento profiláctico se refiere a la población general, para quienes recomienda el uso rutinario de factor VIII.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) “Hemlibra (emicizumab): Economic Review Report” (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2019)

No se trata de una ETS, sino más bien de un análisis económico; sin embargo, se ha considerado pertinente exponer algunos aspectos de este.

Los elaboradores del reporte económico evalúan, en primer lugar, los análisis de costo-utilidad brindados por la compañía desarrolladora de emicizumab. Sobre el cual encuentran una serie de limitaciones, principalmente alrededor de supuestos al momento de desarrollar el modelo económico considerados por la compañía comercializadora pero que no tenían respaldo en evidencia: 1) el modelo se basó sobre una categorización poco convencional en “vivos y muertos”, sin considerar los episodios de sangrado ni las variaciones en la calidad de vida para la determinación del valor de utilidad asociado a cada tratamiento dentro de los pacientes vivos, es decir que, fijó un único valor de utilidad a cada tratamiento, con lo que no era posible determinar qué estaba causando las diferencias entre los tratamientos; 2) la compañía utilizó data no publicada de un estudio observacional de un solo brazo, no-intervencional para estimar las tasas de sangrado y la calidad de vida en pacientes recibieron profilaxis con agentes puente, y la comparó directamente con data aleatorizada de profilaxis con emicizumab del ensayo HAVEN 1; además, la compañía asumió que los pacientes en tratamiento episódico requerirían astroplastia luego de 15 años y asignó un valor de utilidad de cero por un mes a los pacientes que la requirieran, sin ninguna evidencia que respaldara ninguno de esos dos supuestos; 3) la compañía asumió una mayor tasa de mortalidad para pacientes en tratamiento episódico en comparación con profilaxis, para lo cual tampoco se presentó evidencia de respaldo, más allá de una consulta con un clínico experto.

CADTH lleva a cabo una reevaluación levantando la mayoría de estas limitaciones, con excepción de la primera y más importante. De dicha reevaluación concluye que, para la población de pacientes con inhibidores, la profilaxis con emicizumab se asoció a un ahorro en comparación con la profilaxis con agentes puente; mientras que, este no fue el caso para la comparación con tratamiento episódico, para el cual se requeriría una reducción en el costo de emicizumab del 42% para alcanzar la costo-efectividad.

Si bien la población de pacientes sin inhibidores escapa del alcance de la presente evaluación, se considera pertinente mencionar que CADTH lleva a cabo una ETS en el 2021 para evaluar el uso de emicizumab en dicha población, y concluye en una recomendación positiva condicional a un acuerdo económico que permite alcanzar la costo-efectividad dentro de dicho sistema de salud (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2021).

Finalmente, cabe mencionar nuevamente que el análisis económico no concluye con una recomendación sino únicamente con la información mencionada.

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) “Emicizumab (Hemophilia A)” 2018 (Institute for Quality and Efficiency in Health Care 2018)

El objetivo de la evaluación por parte de IQWiG fue evaluar si existe un beneficio adicional del uso de emicizumab por encima del que ofrece el tratamiento comparador en el tratamiento profiláctico de rutina de eventos de sangrado en pacientes de todas las edades con hemofilia A e inhibidores de factor VIII.

El tratamiento comparador considerado como apropiado para la evaluación fue tratamiento profiláctico rutinario con factor VIII plasmático o recombinante a dosis altas, y/o tratamiento profiláctico rutinario con una preparación que contenga actividad puente. El tratamiento de episodios de sangrado utilizando agentes puente como único tratamiento no ha sido considerado como un comparador apropiado por parte del Comité encargado de seleccionar los comparadores, dado que el objetivo del tratamiento que están evaluando (i.e., emicizumab) es la profilaxis de rutina y no el tratamiento episódico. Ello contrasta con la evidencia enviada a IQWiG por parte de la compañía comercializadora, quienes presentaron el ensayo HAVEN 1 de la comparación entre tratamiento profiláctico de rutina con emicizumab y el tratamiento de episodios de sangrado con agentes puente. Por lo que, los elaboradores de la ETS de IQWiG concluyen que la evidencia presentada por la compañía no responde directamente a la pregunta planteada por el Comité, la cual más bien se refiere a la comparación entre el tratamiento de rutina con emicizumab y el tratamiento de rutina con agentes puente.

Por lo mencionado, los elaboradores de la ETS de IQWiG pasaron a tratar de responder la pregunta planteada por el Comité utilizando comparaciones indirectas de 3 estudios: el estudio HAVEN 1 de emicizumab mencionado anteriormente, y los estudios PROOF y ProFEIBA que evalúan tratamiento profiláctico con agentes puente. Sin embargo, dichas comparaciones tampoco fueron posibles debido a ausencia de similitudes entre los estudios mencionados. Con lo que concluyeron nuevamente que la evidencia disponible a la fecha no permite responder a la pregunta del beneficio adicional de emicizumab con respecto al tratamiento profiláctico con agentes puente en la población de pacientes con inhibidores de factor VIII.

De manera similar, los elaboradores de la ETS de IQWiG consideraron dos análisis más enviados por la compañía comercializadora utilizando comparaciones entre brazos de dos ensayos diferentes y un estudio pre-post. Sin embargo, ninguno de estos fue considerado apropiado por el equipo de IQWiG para responder a la pregunta de la ETS. Por lo que la ETS concluye que el beneficio adicional de emicizumab sobre los

comparadores elegidos por el Comité en la población de pacientes con hemofilia A e inhibidores de factor VIII no ha sido probado.

Cabe mencionar que posteriormente a la publicación de la evaluación previamente descrita, se ha publicado una adenda en la página web de IQWiG. Esta no ha podido ser considerada en su totalidad dentro de la presente evaluación por encontrarse disponible únicamente la versión en alemán; sin embargo, se ha obtenido una traducción de las conclusiones donde se reafirma la decisión de la ETS descrita de que el beneficio de emicizumab sobre los agentes puente como tratamiento profiláctico no ha sido probado.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Oldenburg J et al “Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors” 2017
(Johannes Oldenburg et al. 2017)

Sobre el diseño:

Ensayo de fase III, contó con un diseño aleatorizado, multicéntrico, controlado, de etiqueta abierta en pacientes de 12 años o más con hemofilia A y con historia de inhibidores de factor VIII de alta respuesta que se encontraban recibiendo tratamiento episódico o profiláctico con agentes puente. Los pacientes que se encontraban recibiendo tratamiento episódico con agentes puente fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir emicizumab subcutáneo como tratamiento profiláctico (grupo A), o al grupo control sin tratamiento profiláctico (grupo B). El grupo A y B conforman la parte aleatorizada del ensayo. Adicionalmente, el estudio contó con dos brazos más; el grupo C conformado por los pacientes que se encontraron recibiendo tratamiento profiláctico con agentes puente al ser enrolados en el ensayo y que fueron asignados a recibir tratamiento profiláctico con emicizumab, y el grupo D conformado por los pacientes que no lograron ser enrolados en los grupos A, B o C antes del cierre del enrolamiento y que entonces fueron asignados a recibir también tratamiento profiláctico con emicizumab. La naturaleza y objetivo del grupo D es incierto ya que incluye pacientes con distintos tipos de tratamiento previo. Adicionalmente, los grupos C y D son de naturaleza descriptiva y exploratoria ya que no han formado parte de una aleatorización.

En ninguna sección del artículo se especifica que los pacientes dejaron de recibir tratamiento episódico con agentes puente al ser enrolados en el estudio, de hecho, posteriormente se especifica que todos los pacientes que recibieron emicizumab podían recibir también tratamiento episódico con agentes puente para control de sangrado como fuese necesario, aunque no queda claro si esto se cumple también



para el grupo control (grupo B) quienes, de lo contrario, no recibirían ningún tratamiento, ni profiláctico ni episódico. Dado que este escenario para el grupo B sería poco probable por el riesgo para la salud de los participantes quienes no pueden quedarse sin ningún control de los episodios de sangrado, se consultó el registro del ensayo en la página web clinicaltrials.gov donde se menciona que todos los pacientes del estudio podían recibir tratamiento episódico con agentes puente. Con lo que entonces la comparación evaluada por el ensayo para los grupos A y B es la del impacto de la adición de emicizumab como tratamiento profiláctico al tratamiento episódico que los pacientes venían llevando con agentes puente.

En este punto es importante mencionar que, dado que la pregunta PICO de la presente evaluación no especifica de manera clara la intervención ni los comparadores, no es posible determinar con certeza la magnitud en la cual el ensayo responde a dicha pregunta PICO. Las conclusiones presentadas con respecto a la evidencia harán referencia a la comparación de este ensayo, tomándolo como la comparación de interés, y se hace una crítica a dicha comparación en la sección de conclusiones.

El desenlace primario del ensayo fue la diferencia en la tasa de eventos de sangrado en un periodo de 2 semanas entre el grupo A y el grupo B. Los desenlaces secundarios del ensayo fueron las diferencias entre el grupo A y el grupo B para todos los eventos de sangrado (incluyendo tratados y no tratados con agentes puente), eventos de sangrado espontáneo, sangrado de articulaciones, calidad de vida asociada a la salud (Haemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults [Haem-A-QoL]) a la semana 25, y estatus de salud (EuroQol Group 5-Dimension Self-Report questionnaire [EQ-5D-5L], escala visual análoga e índice de puntaje de utilidad. Finalmente se evaluaron también desenlaces de seguridad como eventos adversos serios, reacciones en la zona de inyección, eventos tromboembólicos, entre otros.

Los desenlaces de relevancia para la pregunta PICO de la presente evaluación son la tasa anual de sangrado, la calidad de vida (en términos de salud articular, discapacidad física, disminución de ausentismo laboral-escolar, dolor, restricción de la actividad física), la comodidad de administración, la optimización del costo (costo beneficio y costo utilidad) y los eventos adversos, por lo que serán estos los reportados y analizados en el presente documento.

En cuanto al análisis estadístico de los desenlaces mencionados se reporta en la metodología que se utilizó un modelo jerárquico para controlar la inflación del error tipo I dada por la ocurrencia de múltiples comparaciones (por el número de variables analizadas). El método jerárquico consiste en la evaluación secuencial de los desenlaces donde solo se evalúa el siguiente desenlace en el orden jerárquico si es

que el anterior ha mostrado significancia estadística. Bajo dicha metodología se conserva el nivel de significancia de 0.05.

Por otra parte, la metodología no especifica las pruebas estadísticas utilizadas para las comparaciones entre los grupos A y B, con lo cual no es posible evaluar si fueron las apropiadas. Otro punto que no se menciona en el artículo, ni en la metodología ni en ninguna otra sección, es la estratificación durante la aleatorización, la cual si se encuentra especificada en el registro en la página web clinicaltrials.gov.

Con respecto a las características generales de los participantes, cabe mencionar que los grupos se observan por lo general similares, excepto por los valores históricos de inhibidores de factor VIII, donde salta a la vista un mayor número de unidades Bethesda en los pacientes del grupo B.

Sobre la población:

La población incluida en el ensayo HAVEN 1 corresponde a la de pacientes mayores de 12 años con hemofilia A de cualquier severidad, con historia de inhibidores de alta respuesta (≥ 5 unidades Bethesda) y de tratamiento episódico o profiláctico con agentes puente por al menos las últimas 24 semanas. Además, los pacientes debieron presentar adecuada función hematológica, hepática y renal; y fueron excluidos aquellos con enfermedades concomitantes que puedan aumentar el riesgo de sangrado o trombosis, en terapia de inducción de tolerancia inmunológica, que hayan recibido emicizumab o cualquier otro fármaco bajo investigación.

La población de la pregunta PICO se diferencia de la población del ensayo principalmente en 2 aspectos. En primer lugar, en la pregunta PICO se incluyen pacientes de todas las edades, mientras que en el ensayo únicamente mayores de 12 años. De hecho, alrededor del 90% de los participantes fue mayor de 18 años en los grupos aleatorizados (A y B), y la mediana de edad fue alrededor de 36 años en estos grupos. Por lo que el ensayo sería interpretado únicamente para dicha población, y no para la población pediátrica. En segundo lugar, la población de la pregunta PICO considera solo a pacientes con hemofilia A severa, mientras que el ensayo HAVEN 1 incluye pacientes con cualquier grado de severidad de la enfermedad.

Finalmente, los criterios de inclusión y exclusión que limitan a la población a una con cierto nivel de funcionalidad y estatus de salud limitan también la capacidad de extrapolar los resultados a la población general que se observa en la práctica clínica. Por otro lado, como se mencionó anteriormente, tampoco sería posible extrapolar estos resultados a la población pediátrica.

Por lo mencionado anteriormente, el ensayo HAVEN 1 responde indirectamente a la pregunta PICO.

Sobre la intervención:

La intervención corresponde a la de interés de la pregunta PICO

Sobre el comparador:

El comparador en el caso del ensayo es la ausencia de tratamiento profiláctico más tratamiento episódico con agentes puente en general, mientras que el comparador de la pregunta PICO es el tratamiento profiláctico con CCPa. Esto contribuye a que el ensayo responda la pregunta PICO de manera indirecta.

Sobre los desenlaces:

Los desenlaces de relevancia para la pregunta PICO de la presente evaluación son la tasa anual de sangrado, la calidad de vida (en términos de salud articular, discapacidad física, disminución de ausentismo laboral-escolar, dolor, restricción de la actividad física), la comodidad de administración, la optimización del costo (costo beneficio y costo utilidad) y los eventos adversos.

Los desenlaces subjetivos o reportados por el paciente como la calidad de vida y los eventos adversos pueden encontrarse sesgados por la naturaleza de etiqueta abierta del ensayo. Este no sería el caso para desenlaces duros como la tasa de sangrado.

Sobre los resultados:**Tasa anual de sangrado**

Las tasas anualizadas de sangrado en el grupo A (i.e., profilaxis con emicizumab) fueron de 2.9 eventos (IC95%: 1.7-5.0) versus 23.3 eventos (IC95%: 12.3-43.9) en el grupo B (i.e., sin profilaxis con emicizumab). Con lo cual la diferencia entre grupos fue de 87% a favor de emicizumab ($p < 0.0001$) mostrando un beneficio de adicionar tratamiento profiláctico de rutina al tratamiento episódico con agentes puentes.

Adicionalmente se reporta que de los 35 pacientes en el grupo A, 22 (66%) no presentaron ningún evento de sangrado, mientras que solo 1 de los 18 (6%) pacientes en el grupo B no presento eventos de sangrado.

Calidad de vida

La diferencia de medias entre grupos en el puntaje de la subescala de salud física del cuestionario Haem-A-QoL a la semana 25 fue de 21.6 puntos (IC95%: 7.9-35.2), $p=0.003$)

La diferencia de medias entre grupos en el puntaje total del cuestionario Haem-A-QoL a la semana 25 fue de 14 puntos (IC95%: 5.6-22.4, $p=0.002$).

La diferencia de medias entre grupos en el puntaje en el cuestionario EQ-5D-5L a la semana 25 fue de -9.7 puntos (IC95%: -17.6 a -1.8, $p=0.02$).

La diferencia de medias entre grupos en el puntaje de utilidad del cuestionario EQ-5D-5L a la semana 25 fue de -0.16 puntos (IC95%: -0.25 a -0.07, $p=0.001$).

Si bien estos resultados pueden ser de utilidad para la descripción de las medias de los puntajes de calidad de vida, la forma estandarizada para evaluar estas diferencias es a través de las diferencias clínicamente significativas. Los valores para dichas diferencias están descritos en la literatura e incluso se mencionan en el artículo. Sin embargo, la manera en la que los autores han utilizado estos puntos de corte ha sido aplicándolos a las diferencias de las medias entre los grupos, mientras que la aproximación correcta al reporte de estos resultados es a través de la comparación del porcentaje de pacientes en cada grupo que ha obtenido diferencias clínicamente relevantes. Por lo que los resultados reportados para este desenlace no permiten conocer el beneficio adicional del uso de emicizumab de la manera más apropiada.

Adicionalmente, con respecto a la calidad de vida cabe mencionar que este desenlace se encuentra sujeto a sesgo debido a la naturaleza de etiqueta abierta del ensayo, bajo la cual los pacientes se pueden ver influenciados por el conocimiento del tratamiento que se encuentran recibiendo. Ello resta confiabilidad en los resultados obtenidos con lo cual deben ser interpretados con cautela.

Un análisis adicional de calidad de vida del ensayo HAVEN 1 se reportó en un artículo aparte (Johannes Oldenburg et al. 2019), el cual fue de naturaleza exploratoria y no confirmatoria. En dicho artículo se reporta diferencias en el porcentaje de pacientes que alcanzaron diferencias clínicamente relevantes con respecto a los valores basales para el cuestionario Haem-A-QoL de calidad de vida, aunque, como se mencionó, estos resultados son exploratorios. El resto de los resultados (ausencias laborales y hospitalizaciones) son meramente descriptivos.

Comodidad de la administración

No se evaluó la comodidad de la administración en el ensayo, por lo que no se puede concluir con respecto a este desenlace descrito en la pregunta PICO. Tampoco se evaluó la adherencia al tratamiento.

Costo efectividad

El análisis de la costo-efectividad escapa al alcance de la presente evaluación.

Eventos adversos

Se observaron 5 eventos adversos serios en el grupo A y solo 1 en el grupo B. En el grupo A una microangiopatía trombótica, una necrosis de la piel, una tromboflebitis superficial, una anemia por deficiencia de hierro, y una hemorragia muscular. El artículo da a entender que todos los eventos adversos serios fueron resueltos. En el grupo B una hemartrosis.

Con respecto a los eventos adversos es importante mencionar que luego de estos ensayos se observó que el tratamiento combinado de emicizumab con CCPA como agente puente se encuentra asociado a eventos adversos trombóticos importantes, mientras que no se ha reportado lo mismo con factor VII. Por lo que la academia se ha pronunciado para recomendar que no se utilice la combinación emicizumab con CCPA. Cabe mencionar que, a la fecha, no se cuenta con un ensayo clínico que haya considerado dicha restricción, por lo que el balance riesgo-beneficio para una comparación donde los pacientes no reciban la combinación de emicizumab y CCPa es aún incierto.

Finalmente, cabe resaltar que, como se mencionó anteriormente, estos resultados responden indirectamente a la pregunta PICO ya que se refieren a la comparación de tratamiento profiláctico con emicizumab y tratamiento episódico con agentes puente en general, mientras que el comparador de interés de la presente evaluación es el tratamiento profiláctico con CCPa.

VI. CONCLUSIONES

- Se identificó una GPC de WFH que recomienda el uso de emicizumab por encima de los agentes puente como tratamiento profiláctico de pacientes con hemofilia A e inhibidores. No obstante, se debe considerar que dicha recomendación se basó únicamente en un consenso, mientras que la evidencia citada es indirecta y de baja calidad por tratarse de un análisis exploratorio no aleatorizado del ensayo HAVEN 1.
- A la fecha, ni NICE ni SMC han llevado a cabo ETS para emicizumab; mientras que CADTH e IQWiG sí. En el 2019, CADTH presenta un reporte económico sobre emicizumab en pacientes con hemofilia A e inhibidores, donde concluye que, tomando en cuenta ciertas consideraciones alrededor de la calidad de la evidencia, el tratamiento profiláctico con emicizumab sería más costo-efectivo que el tratamiento profiláctico con agentes puente; mientras que, no sería más costo-efectivo que el tratamiento episódico con agentes puente. Aunque estas conclusiones no informaron una decisión en el documento, el cual era más bien descriptivo. Por otra parte, en el 2021 CADTH publica una ETS; sin embargo, esta se refirió únicamente a la población sin inhibidores, la cual no es de interés para la presente evaluación. A manera de información adicional, se tiene que la ETS recomendó el financiamiento de emicizumab en dicha población bajo un acuerdo económico que mejorara la cost-efectividad.
- Con respecto a IQWiG, ellos intentaron llevar a cabo una comparación de eficacia y seguridad entre emicizumab y tratamiento profiláctico con agentes puente en pacientes con inhibidores, pero no contaron con evidencia pertinente para dicha comparación, por lo que concluyeron que el beneficio de emicizumab en dicho escenario no se ha probado.
- La evidencia central sobre el uso de emicizumab en pacientes con inhibidores proviene del ensayo pivotal HAVEN 1, el cual responde indirectamente a la pregunta PICO al referirse a la comparación con tratamiento episódico con agentes puente y no a tratamiento profiláctico.
- En este ensayo se observa un beneficio del uso de emicizumab en términos de la tasa anualizada de sangrado, con una diferencia entre grupos de 87% (2.9 eventos versus 23.3 eventos) a favor de emicizumab ($p < 0.001$) mostrando un beneficio de adicionar tratamiento profiláctico de rutina al tratamiento episódico con agentes puentes.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2019. "Hemlibra (Emicizumab): Economic Review Report." <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/ob0005-emicizumab-eeconomic-report.pdf>.
- . 2021. "Hemlibra-CADTH Reimbursement Recommendation." https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/ST0651%20Hemlibra%20-%20CPEC%20Final%20Recommendation%20December%2023%2C%202020_for%20posting.pdf.
- European Medicines Agency. 2018. "HEMLIBRA - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS." https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf.
- Food and Drug Administration. 2017. "HEMLIBRA® (Emicizumab-Kxwh) Injection, for Subcutaneous Use." https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761083s013lbl.pdf.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care. 2018. "Emicizumab (Hemlibra) for the Treatment of Hemophilia A." https://www.iqwig.de/download/a18-20_emicizumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf.
- Kitazawa, Takehisa, Tomoyuki Igawa, Zenjiro Sampei, Atsushi Muto, Tetsuo Kojima, Tetsuhiro Soeda, Kazutaka Yoshihashi, et al. 2012. "A Bispecific Antibody to Factors IXa and X Restores Factor VIII Hemostatic Activity in a Hemophilia A Model." *Nature Medicine* 18 (10): 1570–74. <https://doi.org/10.1038/nm.2942>.
- Mannucci, P. M., and E. G. Tuddenham. 2001. "The Hemophilias--from Royal Genes to Gene Therapy." *The New England Journal of Medicine* 344 (23): 1773–79. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106073442307>.
- Mendoza Ordoñez, Saúl, Nancy Loayza Urcia, Maribel Trujillo Cerna, Celina Herrera Cunti, Rommel Yanac Avila, Walter Ormeño Apaza, Carlos Delgado Silva, et al. 2018. "Guía de Práctica Clínica Para El Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia En El Seguro Social de Salud Del Perú (EsSalud)." *Anales de La Facultad de Medicina* 79 (1): 83–93. <https://doi.org/10.15381/anales.v79i1.14598>.
- Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica Hemofilia. Accedido: marzo 2016; 2013 [Available from: https://www.minsal.cl/sites/default/files/Guia_Hemofilia.pdf]
- Oldenburg, J., O. El-Maarri, and R. Schwaab. 2002. "Inhibitor Development in Correlation to Factor VIII Genotypes." *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia* 8 Suppl 2 (March): 23–29. <https://doi.org/10.1046/j.1351-8216.2001.00134.x>.
- Oldenburg, Johannes, Johnny N. Mahlangu, Willem Bujan, Peter Trask, Michael U. Callaghan, Guy Young, Elina Asikanius, et al. 2019. "The Effect of Emicizumab Prophylaxis on Health-Related Outcomes in Persons with Haemophilia A with Inhibitors: HAVEN 1 Study." *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia* 25 (1): 33–44. <https://doi.org/10.1111/hae.13618>.



Oldenburg, Johannes, Johnny N. Mahlangu, Benjamin Kim, Christophe Schmitt, Michael U. Callaghan, Guy Young, Elena Santagostino, et al. 2017. "Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors." *The New England Journal of Medicine* 377 (9): 809–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703068>.

Pérez Bianco R, Ozelo MC, Villaça PR, Solano MH, Jimenez Cruze G, Martinez Murillo C, Garcia Chavez J, Mendoza S, Rodriguez Grecco I, Ruiz-Saez A. Diagnosis and treatment of congenital hemophilia with inhibitors a Latin American perspective. *Medicina (B Aires)*. 2008;68(3):227-42. PMID: 18689157.

Srivastava, Alok, Elena Santagostino, Alison Dougall, Steve Kitchen, Megan Sutherland, Steven W. Pipe, Manuel Carcao, et al. 2020. "WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd Edition." *Haemophilia* 26 (S6): 1–158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>.

