

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional / Dongo V. Impacto presupuestario de emicizumab versus concentrado complejo de protrombina activada (aPCC) para el tratamiento profiláctico de hemofilia A con inhibidores. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 5 de noviembre de 2023 [citado 5 de noviembre de 2023];16(3).DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.163.1977](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.163.1977)

Recibido / 24/04/2023

Aceptado / 13/09/2023

Publicación en Línea / 4/10/2023



Impacto presupuestario de emicizumab versus concentrado complejo de protrombina activada (aPCC) para el tratamiento profiláctico de hemofilia A con inhibidores

Budgetary impact of emicizumab versus activated prothrombin complex concentrate (aPCC) for the prophylactic treatment of hemophilia A with inhibitors

Víctor Dongo ^{1, a, b}

1. Instituto de Gestión y Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IGETS, Lima, Perú.
 - a) Médico-cirujano
 - b) Máster en salud pública

Correos electrónicos y ORCID:

Víctor Dongo: victordongo113@gmail.com ORCID: 0000-0003-2406-2436

Declaración de conflictos de interés: Si bien el artículo tuvo financiamiento el financiador no tuvo influencia sobre el diseño del estudio, ni el contenido del artículo

Autor corresponsal:

Nombres y apellidos: Víctor Dongo Zegarra

Dirección: Calle Obispo Masías 113, Urbanización La Huerta, distrito del Rímac, Lima-Perú

Teléfono: 984455640

Correo electrónico: victordongo113@gmail.com

Financiamiento: Promovido por la consultora OTROSI con financiamiento de Roche Farma (Perú).

Contribución de autoría de cada autor:

V.D.Z: conceptualizó, diseñó la metodología, condujo la investigación, analizó los datos, redactó y revisó la versión final.

RESUMEN:

Objetivo: Analizar el impacto presupuestario de emicizumab comparado con el concentrado complejo de protrombina activada (aPCC) para el tratamiento profiláctico de la hemofilia A con inhibidores. **Material y método:** Análisis de impacto presupuestario en una cohorte hipotética de 26 pacientes peruanos con Hemofilia A con inhibidores. Los datos provienen de artículos científicos publicados en revistas de revisión por pares. Se plantearon 3 escenarios: precio calculado sin episodios de sangrado, precio calculado con episodios de sangrado tratados con aPCC y precio calculado con episodios de sangrado tratados con rFVIIa. Todos los cálculos están hechos en soles. **Resultados.** El ahorro por usar emicizumab va desde S/. 67,531,645 a S/. 120,176,763.84, siendo el más probable el de S/. 111,008,056.32. En el escenario más conservador, asumiendo que el uso profiláctico de emicizumab y aPCC tengan el mismo riesgo de episodios de sangrados anuales, la profilaxis por dos años con emicizumab significaría un ahorro de S/.111,008,056.32 o S/ 67,531,645.4 con respecto al uso profiláctico de aPCC a dosis de 100 UI/Kg o 70 UI/kg en días alternos, respectivamente. El escenario que presenta mayores ahorros es en el que emicizumab reduce más el riesgo de episodios de sangrado anual en comparación con el aPCC y ambos usan rFVIIa para el tratamiento de episodios de sangrado, en este escenario se llegaría a un ahorros S/.120,176,763.84 o S/.76,700,352.96 con respecto al uso profiláctico de aPCC a dosis de 100 UI/Kg o 70 UI/kg en días alternos, respectivamente. **Conclusiones:** Emicizumab tiene un menor impacto financiero que aPCC.

Palabras clave: emicizumab, Hemlibra, aPCC, AICC, Factor VIIa, impacto presupuestario, hemofilia A, inhibidor.

ABSTRACT

Objective: to analyze the budgetary impact of emicizumab compared to activated prothrombin complex concentrate (aPCC) for the prophylactic treatment of hemophilia A with inhibitors. **Material and methods:** A budget impact analysis in a hypothetical cohort of 26 Peruvian patients with Hemophilia A with inhibitors. The data comes from scientific articles published in peer-reviewed journals. Three scenarios were considered: the e calculated without bleeding episode costs, the price calculated with bleeding episodes treated with aPCC, and the price calculated with bleeding episodes treated with rFVIIa. **Results:** The savings for using emicizumab range from S/. 67,531,645 to S/. 120,176,763.84, the most likely being S/. 111,008,056.32. In the most conservative scenario, which assumes that the prophylactic use of emicizumab and aPCC have the same risk of annual bleeding episodes, prophylaxis for two years with emicizumab would mean savings of S/.111,008,056.32 or S/ 67,531,645.4 when compared with the prophylactic use of aPCC at doses of 100 IU/Kg or 70 IU/kg every other day, respectively. The scenario that presents the greatest savings is the one assuming that emicizumab reduces the risk of annual bleeding episodes more than aPCC, and both use rFVIIa for the treatment of bleeding episodes. In this scenario, savings could be S/.120,176,763.84 or S /.76,700,352.96 when compared with the prophylactic use of aPCC at doses of 100 IU/Kg or 70 IU/kg every other day, respectively. **Conclusions:** Emicizumab has a lower financial impact than aPCC.

Keywords: emicizumab, Hemlibra, aPCC, AICC, Factor VIIa, budgetary impact, hemophilia A, inhibitor.

INTRODUCCIÓN

La hemofilia A es un trastorno hemorrágico hereditario causado por la deficiencia o disfunción del factor de coagulación VIII (1). Se manifiesta clínicamente mediante hemorragias especialmente en rodillas, codos y tobillos, lo que eventualmente conlleva a dolor, discapacidad por artropatía hemofílica y otras hemorragias más severas que comprometen la vida como la hemorragia intracraneal y de órganos internos (2)

El más reciente sondeo mundial anual 2021 de la Federación Mundial de Hemofilia estimó una prevalencia de hemofilia A de 17.1 por cada 100 000 hombres y de 6.0 por cada 100,000 hombres para hemofilia A severa y con una población masculina mundial actual de 3 900 millones de hombre, la cantidad esperada de personas con hemofilia en todo el mundo es de 818,928 de los cuales 278,200 son severos (3). Adicionalmente, mencionan que, entre el 80% al 85% de los casos, corresponden a Hemofilia A (4).

Los datos más recientes sobre la prevalencia de Hemofilia A en Perú corresponden al sondeo mundial del año 2020, en donde se reportaron 852 pacientes tenían hemofilia A (5).

Una dificultad para afrontar el tratamiento de la hemofilia A es la generación de anticuerpos -o también llamados inhibidores- luego de la exposición al tratamiento de reemplazo con factor de coagulación VIII (6). En Perú, los pacientes con hemofilia A que presentan estos inhibidores representan el 3% de estos (7).

La Federación Mundial de Hemofilia define a la profilaxis como aquella administración regular de un agente/agentes hemostáticos con el objetivo de prevenir el sangrado en personas con hemofilia y permitirles llevar una vida activa y lograr una calidad de vida comparable a la de los individuos no hemofílicos (4). Actualmente, se disponen de varias opciones de tratamiento profiláctico para la hemofilia A con inhibidores. La guía de práctica clínica del Instituto de Evaluación de Tecnología Sanitaria e Investigación (IETSI-Perú) sobre el diagnóstico y tratamiento de hemofilia, recomienda considerar el uso profiláctico de factor VII recombinante activado (rFVIIa) o concentrado complejo de protrombina activada (aPCC) para el caso de hemofilia A con inhibidores de respuesta alta (concentración de inhibidores en sangre >5 UB/ml); mientras que, para el caso de los pacientes con hemofilia A e inhibidores de respuesta baja (concentración de inhibidores ≤ 5 UB/ml) son tratados profilácticamente con altas dosis del factor VIII. El tratamiento profiláctico está indicado para todo paciente que tenga hemofilia con inhibidores de alta o baja respuesta, ya sea adulto o niño (8).

Ante el escenario de varias alternativas terapéuticas, los tomadores de decisiones pueden agregar criterios económicos para evaluar y adquirir las nuevas tecnologías sanitarias, sobre todo si significarían un alto costo para los sistemas de salud (9). En ese marco analítico, el análisis de impacto presupuestario busca determinar las consecuencias financieras de la adquisición de un medicamento, desde la perspectiva del pagador (10).

Recientemente, Bitrán et al. realizó un estudio de análisis de impacto presupuestario comparando el tratamiento profiláctico con emicizumab versus

rFVIIa o aPCC, los cuales representan el manejo actual de los pacientes con hemofilia A grave con inhibidores en el Ministerio de Salud de Perú y el Seguro Social de Salud de Perú. Sin embargo, la data considerada en su modelo de estimación de costos, específicamente la cantidad anual de sangrados en pacientes con hemofilia A grave está basada fundamentalmente en opinión de expertos (11).

El presente informe tiene como objetivo analizar el impacto presupuestario de emicizumab comparado con aPCC para el tratamiento profiláctico de hemofilia A con inhibidores, en un horizonte temporal de 2 años, considerando la data reportada en artículos científicos publicados en revistas con revisión por pares; teniendo en cuenta, además, 3 escenarios de tratamiento: precio calculado sin considerar los costos de los episodios de sangrado, precio calculado con episodios de sangrado tratados con aPCC y precio calculado con episodios de sangrado tratados con rFVIIa.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio: El presente estudio corresponde a un análisis de impacto presupuestario.

Moneda usada: soles.

Población: La población corresponde a una cohorte hipotética de 26 pacientes con hemofilia A e inhibidores, tomando en consideración: A) el informe de la Federación Mundial de Hemofilia, el cual reporta que en Perú se estiman 852 casos de Hemofilia A (5); y, B) un estudio latinoamericano que encontró que, en Perú, el 3% de los pacientes con hemofilia A tenían inhibidores (7). Para la estratificación por edades, se consideraron dos poblaciones [pediátricos (0 a 17 años) y adultos (18 a más)], teniendo en cuenta el estudio epidemiológico de Loayza (12), en el cual, de 300 pacientes con hemofilia que acudieron a un Hospital Nacional 2 de Mayo de Perú, se encontró la siguiente distribución por edades: 0-9 años (33%), 10-19 años (25%), 20-29 años (27%), 30-39 años (8.7%) y 40-más años (6%). Se calculó que la población de pacientes pediátricos de 0 a 9 años sería de 9 pacientes, en el caso del grupo de 10 a 19 años serían 6 pacientes. Debido a que en Perú se considera persona adulta a partir de los 18 años, se asumió que, de los 6 pacientes dentro del rango etario de 10 a 19 años, los menores de 18 años serían 5 pacientes y uno sería adulto. En total, se obtuvo que 14 pacientes pertenecen al grupo de pediátricos y los 12 restantes, al grupo de adultos. En el caso de los pacientes pediátricos se consideró como peso promedio 20 Kg y para los adultos, 70 kg.

Intervenciones:

Los agentes bypass (de puente, de desvío o circunvaladores; ABP) generan trombina en ausencia de FVIII/FIX y se utilizan principalmente en pacientes con hemofilia A o B con inhibidor que requieran profilaxis o tratamiento de sangrado agudo o cirugía. (13)

Los agentes bypass autorizados en Perú son el complejo coagulante antiinhibidor (concentrado de complejos de protrombina activado; aPCC por sus siglas en inglés), que se obtiene del plasma de donantes, y el eptacog alfa activado (factor VII recombinante activado; rFVIIa), que se produce en células de riñón de crías de hámster mediante tecnología del ADN recombinante (13).

El aPCC es un concentrado de proteínas que aumenta los niveles plasmáticos de los factores de coagulación que dependen de la vía de la vitamina K, conllevando a una mayor producción de trombina (14). En pacientes con título alto de inhibidor y hemorragias frecuentes, la dosis profiláctica de aPCC es de 70 a 100 UI/kg (85 UI/kg \pm 15) en días alternos (máximo de 200 UI/kg/día) (13) (15) (16). La eficacia del tratamiento profiláctico con aPCC, medido a través de la mediana de la Tasa Anualizada de Sangrado (TAS), fue de 7.9 eventos de sangrado por paciente al año, en comparación con una TAS de 28.7 en el grupo con manejo episódico (15).

El mecanismo de acción de rFVIIa incluye la unión del FVIIa al factor tisular expuesto. Este complejo activará el FIX a FIXa y el FX a FXa, los cuales inician la conversión de pequeñas cantidades de protrombina en trombina (13). El rFVIIa, al cumplir el rol del factor de coagulación VII activado, fortalece la producción de protrombina en la superficie de las plaquetas activadas (17). El rFVIIa está indicado, entre otras cosas, para el tratamiento de episodios hemorrágicos y manejo perioperatorio en adultos y niños con hemofilia A o B con inhibidores (18). Sin embargo, la guía de práctica clínica del Instituto de Evaluación de Tecnología Sanitaria e Investigación (IETSI-Perú) sobre el diagnóstico y tratamiento de hemofilia, recomienda considerar el uso profiláctico del rFVIIa para el caso de hemofilia A con inhibidores de respuesta alta (8), pero en la práctica no se da, por lo que este escenario de profilaxis con rFVIIa no ha sido considerado. El porcentaje de nuevas hemorragias en pacientes tratados con rFVIIa dentro de las 2 h del inicio del sangrado fue del 5.2 % en comparación con el 13.7 % en los tratados después de las 2 h del inicio del sangrado, según resultados reportados con datos de la vida real (19).

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal que une al factor de coagulación IX activado con el factor X, haciendo el papel de cofactor del factor de coagulación VIII en la cascada de coagulación con el fin de hacer hemostasia (20). En Perú, el emicizumab está indicado para la profilaxis de sangrados en pacientes con hemofilia A con o sin inhibidores. La dosis profiláctica habitual de emicizumab es una dosis de carga de 3 mg/kg SC 1v/semana por 4 semanas y luego dosis de mantenimiento de 1.5mg/kg SC 1v/semana, 3 mg/kg cada 2 semanas, o 6 mg/kg cada 4 semanas (21). La eficacia del tratamiento profiláctico de sangrado con emicizumab, según el ensayo clínico HAVEN 1, fue de 2.9 eventos de sangrado por paciente al año en comparación con 23.3 eventos de sangrado por paciente al año en el grupo control que recibió manejo episódico con agentes de bypass (22). Ya que emicizumab no está indicado para tratamiento de episodios hemorrágicos intercurrentes, los pacientes que presenten inhibidores contra el FVIII y que experimenten hemorragias intercurrentes deben ser tratados con factor VII activado recombinante (rFVIIa) en las dosis esperadas para lograr la hemostasia. Debe evitarse el uso de concentrado de complejo de protrombina activado (aPCC) en pacientes con inhibidores que toman emicizumab y experimentan sangrado. Si no se puede evitar el uso de aPCC, se pueden usar dosis más bajas de aPCC, la FMH recomienda usar el aPCC en dosis que no sean superiores a 50 UI/kg y no más de 100 UI/kg en total por día, con un control estricto del paciente para detectar el desarrollo de trombosis y/o microangiopatía trombótica (4).

El tratamiento de los sangrados con los agentes bypass consiste habitualmente en la administración de aPCC 50-100 UI/kg sin sobrepasar una dosis única de 100 UI/kg ni una dosis máxima diaria de 200 UI/kg, a menos que la gravedad de la hemorragia requiera y justifique el uso de dosis superiores, o rFVIIa 90 µg/kg en bolo intravenoso seguido de inyecciones adicionales cada 2-3 horas ajustable según la gravedad del sangrado, hasta que se logre la hemostasia o hasta que se considere que el tratamiento es adecuado (en caso de hemorragias leves-moderadas también se puede utilizar una única inyección de 270 µg/kg). Algunos pacientes pueden responder mejor a un agente que al otro. Si no se consigue una hemostasia adecuada con uno de ellos, se pueden alternar cada 6 horas (terapia secuencial) (13) (23) (4) (24)

Precios considerados:

El costo de un vial de aPCC de 500 UI en el sector público peruano es de S/.1,797.14 (25), el costo de rFVIIa, en su presentación de 2mg/vial, es de S/.9,095.94 en el sector público peruano (25) y según la información provista por Roche Perú, un frasco de 30 mg de emicizumab cuesta S/.5,607.36.

Tabla 1. Presentaciones y precios

Medicamento	Forma farmacéutica	Contenido por frasco	Costo por frasco	Costo por unidad	Fuente
Concentrado de complejos de protrombina activado; aPCC	Polvo y disolvente para solución para perfusión	500 UI	1,797.14	3.59428 x UI	IETSI-ESSALUD
Factor VII recombinante activado rFVIIa	Polvo y disolvente para solución inyectable	2mg	9,095.94	4.54797 x µg	IETSI-ESSALUD
Emicizumab	Solución inyectable	30 mg/ml	5,607.36	186.912 x mg	Roche

Tiempo horizonte: Dos años, teniendo en cuenta que emicizumab requiere una dosis de carga durante el primer mes, lo cual representa un costo adicional durante el primer año de tratamiento. Recién a partir del segundo año de tratamiento se considerarán solo los costos de mantenimiento de los tratamientos. La finalidad de considerar el tiempo horizonte de 2 años es para obtener costos bianuales comparables entre los esquemas terapéuticos.

Perspectiva: Los costos serán obtenidos a partir de la perspectiva del pagador del sistema de salud. Teniendo en cuenta que el costo de los medicamentos representa del 97 al 99% del costo total de atención de salud por hemofilia A (26); los costos directos relacionados a la consulta médica, enfermería, equipamiento, así como los costos indirectos relacionados a la productividad no serán considerados para el presente análisis.

Marco analítico: Se considerarán 3 escenarios para evaluar el impacto presupuestario de emicizumab en comparación el concentrado complejo de protrombina activada (aPCC) para el tratamiento profiláctico de hemofilia A con inhibidores:

- **Escenario 1:** Costos de los medicamentos para tratamiento profiláctico de la hemofilia A con inhibidores (emicizumab versus aPCC).

En este escenario se comparan los costos para el sistema de salud solamente de la profilaxis de la hemofilia A con inhibidores utilizando dos medicamentos: emicizumab y aPCC, ambos indicados para el manejo de esta patología (4). No se consideran los costos de tratamiento de los episodios esperados de sangrado al año.

Este escenario se plantea al no existir ensayos clínicos aleatorizados que comparen de manera directa ambos medicamentos a dosis profilácticas, por lo que no es posible sustentar con evidencia empírica de calidad que la profilaxis con un medicamento sea mejor que con el otro. En este escenario 1, se asume que tanto la profilaxis con emicizumab como con aPCC tienen igual eficacia con respecto al número de episodios de sangrado.

Para los escenarios 2 y 3, se considera que la profilaxis con emicizumab es más eficaz en reducir los episodios de sangrado anual que la profilaxis con aPCC. Hasta el momento, sólo existe evidencia indirecta de la eficacia de ambas profilaxis con respecto a tratamiento episódico, cuyos resultados serán utilizados para permitir la comparación entre ambas en el escenario 2 y 3 (15) (22). Así, se encontró que la cantidad de episodios de sangrado por año durante la profilaxis con emicizumab fue de 2.9 episodios/año (22) y de 7.9 episodios/año para la profilaxis con aPCC (15). Se asumirá la misma eficacia entre pacientes adultos y pediátricos.

- **Escenario 2:** Costos de los medicamentos para tratamiento profiláctico de la hemofilia A con inhibidores (emicizumab versus aPCC) y costos del manejo del episodio de sangrado utilizando aPCC.

En este escenario se comparan los costos de la profilaxis de la hemofilia A con inhibidores (ya sea con emicizumab o aPCC) adicionando a esto, el costo del tratamiento de los episodios de sangrado utilizando aPCC.

Según la guía de la Federación Mundial de Hemofilia, los pacientes que reciben emicizumab y que también reciben aPCC corren el riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso o microangiopatía trombótica, debiendo evitarse el uso de aPCC en pacientes tratados con emicizumab, con la excepción de pacientes que no responden a rFVIIa o cuando el rFVIIa no está disponible. Específicamente, esta GPC recomienda que en caso se administren de forma concomitante emicizumab y aPCC, se debe administrar dosis bajas de aPCC que no sean superiores a 50 UI/kg y no más de 100 UI/kg en total por día (4). Asimismo, la guía española en su algoritmo de manejo para este tipo de pacientes considera dos niveles de escalonamiento de tratamiento para hemorragias amenazantes para la vida, en el primer nivel se establece la dosis de aPCC en 25-50 UI/kg y a falta de eficacia en el segundo nivel una dosis inicial < 50UI/kg, donde 20-25 UI/kg pueden ser suficiente, no sobrepasando 100 UI/kg/d (13).

En este escenario hemos considerado dos dosis una primera de 50 UI/kg y una segunda de 25 UI/kg, estableciendo una dosis total de 75 UI/kg/día,

dosis que cumplen con lo recomendado por la FMH y la guía española estando por debajo de las 100 UI/kg/día.

Según las Directrices de la FMH para el tratamiento de la hemofilia, para tratar episodios de sangrado en pacientes con inhibidores que no toman emicizumab, se deben usar dosis estándar de aPCC (4) y de acuerdo a la guía española la dosis dependerá de la gravedad de la hemorragia; la dosis más usual es de 50-85 UI/kg y puede repetirse según necesidad. Se recomienda no sobrepasar la dosis de 200 UI/kg al día. La guía del IETSI del 2016 sugería el aPCC como primera elección en altos respondedores con título alto de inhibidores a dosis de 75-100 UI/kg cada 8-12h (sin sobrepasar los 200 UI/kg/día) (27), sin embargo la guía actualizada del 2021 ya no considera dosis (8). Como podemos ver la dosis máxima en este caso se duplicó comparada a la usada cuando los pacientes reciben emicizumab, por lo tanto, estando dentro de los rangos establecidos consideraremos la dosis de 75 UI/kg cada 12 horas, con un total de 150 UI/kg/día.

- **Escenario 3:** Costos de los medicamentos para tratamiento profiláctico de la hemofilia A con inhibidores (emicizumab versus aPCC) y costos del manejo del episodio de sangrado utilizando rFVIIa.

En este escenario se compararon los costos del tratamiento de la hemofilia A con inhibidores adicionando en cada caso (emicizumab y aPCC) el costo del tratamiento de los episodios de sangrado con rFVIIa.

En caso de requerir agente bypass por sangrado intercurrente en pacientes tratados con emicizumab, se recomienda la administración de rFVIIa a las dosis más bajas posibles (13). El rFVIIa representa la opción de primera línea para hemorragias que requieren terapia de reemplazo hemostático en pacientes con inhibidores tratados con emicizumab.

Según las Directrices de la FMH para el tratamiento de la hemofilia, el tratamiento de episodios de sangrado con rFVIIa normalmente consiste en dos dosis de rFVIIa (90-270 µg/kg) (4). La guía española recomienda también 90-270 µg/kg cada 2-3 horas al menos 2 dosis para luego espaciar gradualmente las dosis hasta el control de la hemorragia (13). Según Linari S, se sugiere una dosis inicial de 90-120 µg/Kg, a repetir con 2-4 h de diferencia según la gravedad clínica y la respuesta y debe evitarse la megadosis de rFVIIa (270 µg/kg), incluso como dosis única (28). Según la Ficha Técnica aprobada por la FDA la dosis recomendada para episodios de sangrado en hemofilia A con inhibidores es 90 µg/kg cada 2 horas, ajustable según la gravedad del sangrado hasta se logra la hemostasia (24).

Para pacientes con inhibidores que no toman emicizumab, se deben usar dosis estándar de rFVIIa o aPCC (4).

La FMH y la guía española hablan de por lo menos dos dosis, también está la indicación aprobada por la FDA de usar 90 µg/kg, por lo que para el presente caso, se ha considerado dos dosis de rFVIIa 90 µg/kg para pacientes tratados profilácticamente con emicizumab y con aPCC.

Datos de entrada para el marco analítico: Los datos de eficacia de los tratamientos fueron obtenidos de ensayos clínicos controlados aleatorizados publicados en revistas con revisión por pares; mientras que, los costos de los medicamentos fueron obtenidos de fuentes oficiales según lo descrito anteriormente en los apartados de intervenciones y marco analítico.

El cálculo del costo de los episodios de sangrado para aPCC se realizó de la siguiente manera: se estableció el costo por unidad de medida de cada medicamento (ver tabla 1) siendo para aPCC de S/. 3.59428 por UI, luego, basándonos en las referencias, se estableció la dosis total por día que debería recibir cada paciente, siendo para aPCC 75 UI/kg/día (obtenida de la suma de las dosis del día, que para este caso son dos dosis: una primera, de 50 UI/kg y, una segunda, de 25 UI/kg) (13), la misma dosis por kg de peso se consideró para población pediátrica y adulta, también se determinó que los días a tratar serían uno (01), luego se estableció el número de sangrados por año esperados, este varía de acuerdo al medicamento que se utiliza para la profilaxis, siendo de 2.9 (22) para los casos cuya profilaxis es con emicizumab y de 7.9 cuando la profilaxis se da con aPCC (15). Luego, se establecieron dos tipos de poblaciones, pediátricos y adultos, el número de pacientes por cada población y el peso promedio por paciente de cada población.

Teniendo el número de pacientes, el peso promedio por paciente, el costo por unidad de medida (UI), la dosis por sangrado por día, la cantidad de días a tratar, el número de episodios de sangrado por año, entonces el costo de tratar los episodios de sangrado por año se obtiene de la multiplicación de todos estos elementos, pudiendo obtener el costo total de sangrado por toda la población, por tipo de población o por cada episodio de sangrado según tipo de población.

Con estos datos, el costo de tratar un episodio de sangrado con aPCC con 75 UI/kg/día por un día para los niños es de S/.5,391.42 y, para los adultos, el costo asciende a S/.18,869.97; mientras que a la dosis de 150 UI/kg/día por un día para los niños es de S/. 10,782.84 y, para los adultos, de S/. 37,739.94.

De manera similar se obtuvo el costo por episodio de sangrado para rFVIIa, donde utilizando una dosis total de 180 µg/kg/día con un día de tratamiento y el costo de S/ 4.54797 por µg de rFVIIa, se obtuvo un costo por episodio de sangrado de S/ 16,372.69 para niños y S/ 57,304.42 para adultos.

Análisis: Todos los costos de tratamiento han sido calculados en base al precio por unidad de medida, i.e. por mg, por µg y por UI. Para los cálculos de los costos se utilizó el programa Excel® 2021.

Resultados:

Escenario 1:

El costo total por los 2 años de la profilaxis de la hemofilia A con inhibidores utilizando emicizumab asciende a S/.33,913,313.28 (Tabla 2); mientras que, con aPCC a dosis de 70 UI/Kg en días alternados es de S/.101,444,958.72 (Tabla 3) y a dosis de 100 UI/Kg en días alternados es de S/.144,921,369.60 (Tabla 4), respectivamente.

Tabla 2. Costo total por dosis unitaria de la profilaxis con emicizumab para la hemofilia A con inhibidores sin episodios de sangrado (*)

Población	Pacientes N=26	Peso promedio por paciente (Kg)	Costo unitario x mg (soles)	Año 1						Año 2			COSTO TOTAL POR 2 AÑOS (soles)	
				Dosis de carga (mg)			Dosis de mantenimiento (mg)			Costo total año 1	Dosis de mantenimiento (mg)			
				3 mg/kg SC 1v/semana	semanas 1-4	Costo x 4 semanas (soles)	1.5 mg/kg SC 1v/semana	semanas 5-52	Costo x 48 semanas (soles)	Costo x 52 semanas (soles)	1.5 mg/kg SC 1v/semana	semanas 1-52		Costo x 52 semanas (soles)
				3	4		1.5	48			1.5	52		
Pediátricos	14	20	186.912	3,360	628,024.32	20,160	3,768,145.92	4,396,170.24	21,840	4,082,158.08	8,478,328.32			
Adultos	12	70	186.912	10,080	1,884,072.96	60,480	11,304,437.76	13,188,510.72	65,520	12,246,474.24	25,434,984.96			
											33,913,313.28			

*Costo total considera sólo al costo del medicamento.

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Tabla 3. Costo total por dosis unitaria de la profilaxis con aPCC a dosis de 70 UI/Kg para la hemofilia A con inhibidores sin episodios de sangrado

Población	Pacientes N=26	Peso promedio por paciente (Kg)	Costo unitario x UI de aPCC (soles)	Año 1				Año 2				COSTO TOTAL (soles)
				Necesidad mensual de aPCC (en UI)		Costo x mes (soles)	Costo x año (soles)	Necesidad mensual de aPCC (en UI)		Costo x mes (soles)	Costo x año (soles)	
				dosis x día	veces x mes			dosis x día	veces x mes			
				70 UI/kg/día	días alternos			70 UI/kg/día	días alternos			
				70	15			70	15			
Pediátricos	14	20	3.59428	294,000		1,056,718.32	12,680,619.84	294,000		1,056,718.32	12,680,619.84	25,361,239.68
Adultos	12	70	3.59428	882,000		3,170,154.96	38,041,859.52	882,000		3,170,154.96	38,041,859.52	76,083,719.04
											101,444,958.72	

Tabla 4. Costo total por dosis unitaria de la profilaxis con aPCC a dosis de 100 UI/Kg para la hemofilia A con inhibidores sin episodios de sangrado

Población	Pacientes N=26	Peso promedio por paciente (Kg)	Costo unitario x UI	Año 1				Año 2				COSTO TOTAL (soles)
				Necesidad mensual de aPCC (en UI)		Costo x mes (soles)	Costo x año (soles)	Necesidad mensual de aPCC (en UI)		Costo x mes (soles)	Costo x año (soles)	
				dosis x día	veces x mes			dosis x día	veces x mes			
				100 UI/kg/día	días alternos	100 UI/kg/día	días alternos					
				100	15			100	15			
Pediátricos	14	20	3.59428	420,000		1,509,597.60	18,115,171.20	420,000		1,509,597.60	18,115,171.20	36,230,342.40
Adultos	12	70	3.59428	1,260,000		4,528,792.80	54,345,513.60	1,260,000		4,528,792.80	54,345,513.60	108,691,027.20
											144,921,369.60	

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Escenario 2

En este escenario, tanto al costo de la profilaxis con emicizumab como la profilaxis con aPCC, se adicionó el costo del manejo de los episodios de sangrado por año utilizando aPCC.

Para los pacientes que reciben emicizumab en profilaxis y que son tratados con aPCC para el manejo de las hemorragias intercurrentes, el costo total por dos años de tratamiento asciende a S/. 35,664,446.50 (Tabla 5).

En el caso de los pacientes que reciben profilaxis con aPCC a dosis de 70 UI/Kg en días alternos y que también reciben este medicamento para el manejo de los episodios de sangrado a la dosis recomendada por la Federación Mundial de Hemofilia de 150 UI/Kg/día por un día, el costo por dos años de tratamiento es de S/.110,985,615.55 (Tabla 6); mientras que, para la profilaxis con aPCC a dosis de 100 UI/Kg, en días alternos, y que también reciben este medicamento para el manejo de los episodios de sangrado a la dosis recomendada por la Federación Mundial de Hemofilia de 150 UI/Kg/día por un día, el costo por 2 años de tratamiento es de S/. 154,462,026.43 (Tabla 7).

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Tabla 5. Costo total de la profilaxis con emicizumab para la hemofilia A con inhibidores con episodios de sangrado tratados con aPCC (*)

Población	Pacientes N=26	Peso promedio por paciente (Kg)	Costo unitario x UI	Año 1					Año 2			COSTO TOTAL (soles)
				Costo por sangrado usando aPCC		Costo por episodios de sangrado x año (soles)	Profilaxis con Emicizumab Costo año 1 (soles)	Costo total año 1 (soles)	aPCC Costo por episodios de sangrado x año (soles)	Profilaxis con Emicizumab Costo año 2 (soles)	Costo total año 2 (soles)	
				Dosis por sangrado x día 1ra dosis 50UI/kg 2da dosis 25UI/kg	Número de episodios de sangrado x año							
				75 UI/kg x 1 día	2.9							
Pediátricos	14	20	3.59428	75	2.9	218,891.65	4,396,170.24	4,615,061.89	218,891.65	4,082,158.08	4,301,049.73	8,916,111.62
Adultos	12	70	3.59428	75	2.9	656,674.96	13,188,510.72	13,845,185.68	656,674.96	12,246,474.24	12,903,149.20	26,748,334.87
												35,664,446.50

*Costo total considera sólo al costo de los medicamentos.

Tabla 6. Costo total de la profilaxis con aPCC a dosis de 70 UI/Kg para la hemofilia A con inhibidores con episodios de sangrado tratados con aPCC

Población	Pacientes N=26	Peso promedio por paciente (Kg)	Costo unitario x UI (soles)	Año 1					Año 2			COSTO TOTAL (soles)
				Costo por sangrado usando aPCC			Profilaxis con aPCC	Costo total año 1 (soles)	aPCC	Profilaxis con aPCC	Costo total año 2 (soles)	
				Dosis por sangrado x día 1ra dosis 75UI/kg 2da dosis 75UI/kg	Número de episodios de sangrado x año	Costo por episodios de sangrado x año (soles)	Costo año 1 (soles)		Costo por episodios de sangrado x año (soles)	Costo año 2 (soles)		
				150 UI/kg/1 día	7.9		70 UI/kg/día					
Pediátricos	14	20	3.59428	150	7.9	1,192,582.10	12,680,619.84	13,873,201.94	1,192,582.10	12,680,619.84	13,873,201.94	27,746,403.89
Adultos	12	70	3.59428	150	7.9	3,577,746.31	38,041,859.52	41,619,605.83	3,577,746.31	38,041,859.52	41,619,605.83	83,239,211.66
												110,985,615.55

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Tabla 7. Costo total de la profilaxis con aPCC a dosis de 100 UI/Kg para la hemofilia A con inhibidores con episodios de sangrado tratados con aPCC

Población	Pacientes N=26	Peso promedio por paciente (Kg)	Costo unitario x UI (soles)	Año 1					Año 2			COSTO TOTAL (soles)
				Costo por sangrado usando aPCC			Profilaxis con aPCC	Costo total año 1 (soles)	aPCC	Profilaxis con aPCC	Costo total año 2 (soles)	
				Dosis por sangrado x día 1ra dosis 75UI/kg 2da dosis 75UI/kg	Número de episodios de sangrado x año	Costo por episodios de sangrado x año (soles)	Costo año 1 (soles)		Costo por episodios de sangrado x año (soles)	Costo año 2 (soles)		
				150 UI/kg/ 1 día	7.9		100 UI/kg/día			100 UI/kg/día		
Pediátricos	14	20	3.59428	150	7.9	1,192,582.10	18,115,171.20	19,307,753.30	1,192,582.10	18,115,171.20	19,307,753.30	38,615,506.61
Adultos	12	70	3.59428	150	7.9	3,577,746.31	54,345,513.60	57,923,259.91	3,577,746.31	54,345,513.60	57,923,259.91	115,846,519.82
												154,462,026.43

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Escenario 3

En este escenario, se consideró como medicamento de elección para el tratamiento de los episodios de sangrado al rFVIIa.

El costo total por dos años para los pacientes que reciben profilaxis con Emicizumab y son tratados con dosis de 180 µg/kg (2 dosis de 90 µg/kg/día) por un día de rFVIIa para control de los sangrados fue de S/ 39,231,163.64 (Tabla 8).

Para aquellos pacientes en tratamiento profiláctico con aPCC (70 UI/Kg en días alternos) y que reciben rFVIIa en una dosis de 180 µg/kg/día (2 dosis de 90 µg/kg) para el manejo de las hemorragias e intercurrentes, el costo total por 2 años fue de S/ 115,931,516.60 (Tabla 9);

De manera similar, para aquellos pacientes en tratamiento profiláctico con aPCC (100 UI/Kg en días alternos) y que reciben rFVIIa 180 µg/kg (2 dosis de 90 µg/kg/día) por un día, para control de los sangrados, fue de S/ 159,407,927.48 (Tabla 10).

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Tabla 8. Costo total de la profilaxis con emicizumab para la hemofilia A con inhibidores con episodios de sangrado tratados con rFVIIa (*)

Población	Pacientes N=26	Peso promedio por paciente (Kg)	Costo unitario x UI (soles)	Año 1					Año 2			COSTO TOTAL (soles)
				Costo por sangrado usando rFVIIa			Profilaxis con Emicizumab	Costo total año 1 (soles)	rFVIIa	Profilaxis con Emicizumab	Costo total año 2 (soles)	
				Dosis por sangrado x día 90 ug/kg 2 veces/día x 1 día	Número de episodios de sangrado x año	Costo por episodios de sangrado x año (soles)	Costo año 1 (soles)		Costo por episodios de sangrado x año (soles)	Costo año 2 (soles)		
				180 ug/kg x día	2.9							
Pediátricos	14	20	4.54797	180	2.9	664,731.30	4,396,170.24	5,060,901.54	664,731.30	4,082,158.08	4,746,889.38	9,807,790.91
Adultos	12	70	4.54797	180	2.9	1,994,193.89	13,188,510.72	15,182,704.61	1,994,193.89	12,246,474.24	14,240,668.13	29,423,372.73
												39,231,163.64

*Costo total considera sólo al costo de los medicamentos.

Tabla 9. Costo total de la profilaxis con aPCC a dosis de 70 UI/Kg para la hemofilia A con inhibidores con episodios de sangrado tratados con rFVIIa

Población	Pacientes N=26	Peso promedio por paciente (Kg)	Costo unitario x UI (soles)	Año 1					Año 2			COSTO TOTAL (soles)
				Costo por sangrado usando rFVIIa			Profilaxis con aPCC	Costo total año 1 (soles)	rFVIIa	Profilaxis con aPCC	Costo total año 2 (soles)	
				Dosis por sangrado x día 90 ug/kg 2 veces/día x 1 día	Número de episodios de sangrado x año	Costo por episodios de sangrado x año (soles)	Costo año 1 (soles)		Costo año 2 (soles)	Costo año 2 (soles)		
				180 ug/kg/día	7.9	180 ug/kg/día	70 UI/kg/día		180 ug/kg/día	70 UI/kg/día		
Pediátricos	14	20	4.54797	180	7.9	1,810,819.74	12,680,619.84	14,491,439.58	1,810,819.74	12,680,619.84	14,491,439.58	28,982,879.15
Adultos	12	70	4.54797	180	7.9	5,432,459.21	38,041,859.52	43,474,318.73	5,432,459.21	38,041,859.52	43,474,318.73	86,948,637.45
												115,931,516.60

Tabla 10. Costo total de la profilaxis con aPCC a dosis de 100 UI/Kg para la hemofilia A con inhibidores con episodios de sangrado tratados con rFVIIa

Población	Pacientes N=26	Peso promedio por paciente (Kg)	Costo unitario x UI (soles)	Año 1					Año 2			COSTO TOTAL (soles)
				Costo por sangrado usando rFVIIa			Profilaxis con aPCC	Costo total año 1 (soles)	rFVIIa	Profilaxis con aPCC	Costo total año 2 (soles)	
				Dosis por sangrado x día 90 ug/kg 2 veces/día x 1 día	Número de episodios de sangrado x año	Costo por episodios de sangrado x año (soles)	Costo año 1 (soles)		Costo año 2 (soles)	Costo año 2 (soles)		
				180 ug/kg/día	7.9	180 ug/kg/día	100 UI/kg/día		180 ug/kg/día	100 UI/kg/día		
Pediátricos	14	20	4.54797	180	7.9	1,810,819.74	18,115,171.20	19,925,990.94	1,810,819.74	18,115,171.20	19,925,990.94	39,851,981.87
Adultos	12	70	4.54797	180	7.9	5,432,459.21	54,345,513.60	59,777,972.81	5,432,459.21	54,345,513.60	59,777,972.81	119,555,945.61
											159,407,927.48	

DISCUSIÓN

En el presente análisis de impacto financiero se han comparado dos tratamientos profilácticos para pacientes con hemofilia A con inhibidores. El primer tratamiento corresponde al uso como profilaxis del aPCC, el cual es el tratamiento actualmente utilizado en el sistema de salud peruano tanto para niños como para adultos, y se encuentra recomendado en la guía de práctica clínica de hemofilia del IETSI del Seguro Social de Salud del Perú. El otro tratamiento analizado es el emicizumab, el cual se presenta como una alternativa para cubrir la necesidad de la misma población de pacientes con hemofilia. Es de notar en este punto, que el presente estudio de impacto financiero no tomó en cuenta el tratamiento profiláctico con Factor VII recombinante activado, a pesar de estar recomendado, junto con el aPCC, para este tipo de hemofilia, pues es un medicamento que no es parte de la práctica clínica habitual en el sistema de salud peruano, como ha sido señalado por médicos especialistas locales que manejan esta enfermedad.

Las comparaciones realizadas consideran tres escenarios posibles. El primero asume que no hay diferencias más que en los costos debidos a los tratamientos profilácticos con emicizumab o con aPCC. Este escenario se cumpliría si, por ejemplo, el número de episodios de sangrado anuales son similares entre ambos tratamientos (es decir, si son igual de eficaces), o si ambos tratamientos llevan a cero el riesgo de episodios de sangrado. El segundo escenario considera el costo adicional del manejo de los episodios de sangrado anual con aPCC, el cual se añade a los costos de los tratamientos profilácticos, asumiendo que los episodios de sangrado anual van a diferir entre los tratamientos profilácticos (es decir, si se asume que un tratamiento profiláctico es más eficaz que el otro). Los datos acerca de estas diferencias han sido recabadas de estudios existentes para cada tratamiento profiláctico ante la ausencia de estudios que los comparen directamente. El tercer escenario solo difiere del segundo en que los episodios de sangrado no son tratados con aPCC sino con rFVIIa.

En todos los escenarios analizados, el tratamiento profiláctico con emicizumab resulta en un menor impacto financiero que con aPCC. De hecho, para el escenario 1, el cambio de 70 UI/Kg de aPCC a emicizumab en las condiciones actuales de costos podría significar al sistema de salud peruano en general un ahorro de S/. 67,531,645.44 en dos años, siendo este ahorro de S/. 111,008,056.32 si aPCC fuera administrado a dosis profiláctica de 100 UI/Kg. Este ahorro puede ser mayor si se asume una mayor eficacia de emicizumab sobre aPCC en reducir el riesgo de episodios de sangrado anuales (escenario 2), llegando a ser un ahorro de S/. 118,797,579.94 en dos años, si se considera la dosis profiláctica de aPCC de 100 UI/Kg en días alternos; mientras que, el ahorro sería de S/. 75,321,169.06 si la dosis profiláctica de aPCC fuera de 70 UI/Kg en días alternos.

En el caso del escenario 3 (asumiendo que el manejo de los episodios de sangrado sea con rFVIIa a dos dosis de 90 μ g/Kg), el ahorro que significaría cambiar de aPCC a dosis de 70 UI/Kg en días alternos a emicizumab sería de S/. 76,700,352.96 y por último el ahorro de cambiar de aPCC a dosis de 100 UI/Kg en días alternos a emicizumab sería el mayor encontrado, llegando a S/.120,176,763.84 en dos años.

Estos resultados son consistentes con los encontrados en otras evaluaciones económicas, en las que el tratamiento profiláctico con emicizumab aparece con un mejor perfil económico que con aPCC, tanto en estudios de costo-efectividad (11) como de impacto financiero (26). Asimismo, en un estudio con datos de la vida real se encontró una reducción estadísticamente significativa en el costo promedio total (profilaxis + episodios de sangrados) en los pacientes con hemofilia A con inhibidor tratados con emicizumab (29). Sin embargo, hay que notar una limitación crucial. Los estudios de Bitrán (11) y de Blanco (26) asumen que emicizumab es más eficaz que aPCC en lograr reducir el riesgo de episodios de sangrado durante la profilaxis. Así, estos estudios económicos asumen que, cuando se usa emicizumab como profiláctico, el promedio de episodios de sangrado al año es bastante menor que cuando se usa aPCC. Por ejemplo, Blanco et al. (23) hace un análisis asumiendo que este estimado de episodios de sangrado anuales es de 1 para emicizumab y 3 para aPCC. Sin embargo, no se han encontrado a la fecha ensayos clínicos que hayan comparado directamente las dosis profilácticas de emicizumab y aPCC, por lo que la suposición de que el primero es más eficaz que el segundo en reducir dicho riesgo de sangrado no está sustentada con evidencia empírica. Esta misma limitación se cumple para el presente análisis de impacto presupuestario.

No obstante, ante esta limitación se pueden hacer dos reflexiones. Primero, que siendo que ninguno de los dos tratamientos ha sido comparados con placebo o un comparador activo, la calidad de evidencia es baja (30). Sin embargo, ambos tratamientos han sido autorizados por agencias regulatorias internacionales y por la DIGEMID con evidencia indirecta de eficacia y seguridad. Por lo tanto, ambos tratamientos son alternativas para prevenir episodios de sangrado en este tipo de pacientes (30). Segundo, que siendo así, el presente estudio de impacto presupuestal tiene entre sus escenarios hipotéticos uno donde ambos productos tienen similar eficacia respecto a uno de los desenlaces más relevantes, como es la tasa anual de sangrado (30). Este escenario hipotético (Escenario 1) es conservador y solo considera las diferencias de impacto financiero. Como hemos visto, en este escenario, la profilaxis con emicizumab resulta de menor impacto financiero que la profilaxis con aPCC a dosis de 100 UI/Kg en días alternos con un ahorro de S/. 111,008,056.32 a dos años con los costos actuales de ambas tecnologías sanitarias; mientras que si se comparara con la profilaxis con aPCC a dosis de 70 UI/Kg en días alternos, el ahorro sería de S/. 67,531,645.44.

En conclusión, el impacto financiero del uso de emicizumab resulta menor al de aPCC en los tres escenarios hipotéticos considerados. En el escenario más conservador (Escenario 1), que asumiría igual eficacia entre ambos tratamientos respecto a la tasa anual de sangrado, el uso de emicizumab significaría un ahorro de casi S/.111,008,056.32 en dos años con respecto al gasto actual de aPCC si éste se usa a una dosis de 100 UI/Kg en días alternos. Este ahorro sería de casi S/ 67,531,645.44 si el aPCC se usa a dosis de 70 UI/Kg en días alternos. Por su parte, los Escenarios 2 y 3 asumen que el emicizumab reduce en mayor medida el riesgo de episodios de sangrado anual en comparación con el aPCC. Así, en el Escenario 2 se compara los tratamientos profilácticos de emicizumab y aPCC cuando ambos usan aPCC para el tratamiento de los episodios de sangrado. En este caso, el ahorro asciende a S/.118,797,579.94 cuando se usa aPCC a dosis de 100 UI/Kg en días alternos y de S/. 75,321,169.06 cuando la dosis de aPCC es de 70 UI/Kg en días alternos. En el Escenario 3, la mejor posibilidad de ahorro

para el sistema de salud peruano sería el esquema de tratamiento donde se usa como profiláctico emicizumab en comparación con aPCC cuando ambos usan rFVIIa para el tratamiento episódico de sangrados. En este caso se llega a ahorros de S/.120,176,763.84 cuando se usa aPCC a dosis de 100 UI/Kg en días alternos y de S/.76,700,352.96 cuando se usa aPCC a dosis de 70 UI/Kg.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, et al. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primer*. diciembre de 2021;7(1):45. doi: 10.1038/s41572-021-00278-x.
2. Kizilocak H, Young G. Diagnosis and treatment of hemophilia. *Clin Adv Hematol Oncol HO*. junio de 2019;17(6):344–51. Disponible en: <https://www.hematologyandoncology.net/archives/june-2019/diagnosis-and-treatment-of-hemophilia/>
3. FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA. INFORME DEL SONDEO MUNDIAL ANUAL 2021 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2324.pdf>.
4. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 26(Suppl 6): 1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>.
5. FEDERACIÓN MUNDIAL DE HEMOFILIA. INFORME DEL SONDEO MUNDIAL ANUAL 2020 [Internet]. 2021 oct. Disponible en: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2045.pdf>.
6. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S, et al. Anti-Inhibitor Coagulant Complex Prophylaxis in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med*. el 3 de noviembre de 2011;365(18):1684–92. Doi: 10.1056/NEJMoa1104435.
7. Montaña CA, Cruz MS, Lemos F, Quiroz A, Rojas G. Diagnostic and therapeutic status of haemophilia in Latin America. *J Haemoph Pract*. el 1 de mayo de 2013;1(2):30–4. Doi: <https://doi.org/10.17225/jhp.00022>.
8. IETSI. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE HEMOFILIA. 2021;24. Disponible en: <https://gpc-peru.com/gpchemofilia>
9. American Society of Hematology. The High Price of Hemophilia. el 30 de diciembre de 2021 [citado el 9 de febrero de 2023]; Disponible en: <https://ashpublications.org/ashclinicalnews/news/4932/The-High-Price-of-Hemophilia?searchresult=1>.
10. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. enero de 2014;17(1):5–14. doi: 10.1016/j.jval.2013.08.2291.
11. Bitrán R, Peña C, Arpón P, Loayza N, Salas K, del Villar C, et al. Cost-effectiveness study of prophylaxis with emicizumab versus bypassing agents in patients with severe hemophilia A in Peru. *Medwave*. el 31 de marzo de 2022;22(02):e002118–e002118. doi: 10.5867/medwave.2022.02.002118
12. Loayza N. EXPERIENCIA EN EL MANEJO DE HEMOFILIA EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO: 2000-2015. LIMA-PERU. *Revista Médica Carrionica* [Internet]. 2016;3(3). Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/EXPERIENCIA-EN-EL-MANEJO-DE-HEMOFILIA-EN-EL-DOS-DE-Urcia/ac927bcd4439a4abe4724aa9213299fd49310c09>.
13. Álvarez M. (2022). Guías españolas para el manejo del paciente con hemofilia. Madrid, España: Aran ediciones s.l. Disponible en: https://rfve.es/wp-content/uploads/GUIAS-espanolas-hemofilia-RFVE-26_06.pdf.
14. Brackmann HH, Schramm W, Oldenburg J, Cano V, Turecek PL, Négrier C. Origins, Development, Current Challenges and Future Directions with Activated Prothrombin Complex Concentrate for the Treatment of Patients with Congenital Haemophilia with Inhibitors. *Hamostaseologie*. diciembre de 2020;40(5):606–20. doi: 10.1055/a-1159-4273.

15. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia*. enero de 2014;20(1):65–72. doi: 10.1111/hae.12246.
16. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica FEIBA 25 U/ml polvo y disolvente para solución para perfusión [Internet]. 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/80118/FT_80118.pdf.
17. Hedner U. Mechanism of Action of Recombinant Activated Factor VII: An Update. *Semin Hematol*. enero de 2006;43:S105–7. doi: 10.1053/j.seminhematol.2005.11.025.
18. (FDA. NovoSeven RT (rFVIIa). FDA [Internet]. el 24 de febrero de 2023 [citado el 24 de febrero de 2023]; Disponible en: <https://www.fda.gov/media/70442/download>).
19. Salaj P, Brabec P, Penka M, Pohlreichova V, Smejkal P, Cetkovsky P, et al. Effect of rFVIIa dose and time to treatment on patients with haemophilia and inhibitors: analysis of HemoRec registry data from the Czech Republic. *Haemophilia*. mayo de 2009;15(3). doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02007.x.
20. Ljung R, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *Eur J Haematol*. febrero de 2019;102(2):111–22. doi: 10.1111/ejh.13193.
21. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehle M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. el 22 de abril de 2021;137(16):2231–42. doi: 10.1182/blood.2020009217.
22. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. el 31 de agosto de 2017;377(9):809–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1703068.
23. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia*. enero de 2014;20(1):65–72. Doi: 10.1111/hae.12246.
24. FDA. NovoSeven® RT, Coagulation Factor VIIa (Recombinant) [Internet]. 2014. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/70442/download>.
25. IETSI. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 047-DETS-IETSI-2022, Eficacia y seguridad de emicizumab en pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). con presencia de anticuerpos inhibidores del factor VIII y que fracasan o no son candidatos a la terapia de inmunotolerancia con factor VIII [Internet]. 2022. Disponible en: <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2022/12/Dict.-047-DETS-2022.pdf>.
26. Blanco J, Bustamante A, Muñoz A. Análisis de impacto presupuestal sobre el uso de emicizumab en profilaxis para Hemofilia A severa e inhibidores en población pediátrica de República Dominicana. 2021;18.
27. IETSI, Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de hemofilia en el Seguro Social de Salud del Perú (EsSalud). *An Fac med*. 2018;79(1):83-93 DOI: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v79i1.14598>.
28. Linari S, Castaman G. Concomitant Use of rFVIIa and Emicizumab in People with Hemophilia A with Inhibitors: Current Perspectives and Emerging Clinical Evidence. *Ther Clin Risk Manag*. 2020 May 22;16:461-469. doi: 10.2147/TCRM.S205310. PMID: 32547043; PMCID. : PMC7251291.

29. Samelson-Jones BJ, Guelcher C, Kuhn J, Butler R, Massey G, Guerrero MF, et al. Real-world cost estimates of initiating emicizumab in US patients with haemophilia A. *Haemophilia*. julio de 2021;27(4):591–8. doi: 10.1111/hae.14347.
30. Instituto de Evaluación y Gestión de Tecnologías Sanitarias. Emicizumab en comparación con CCPA en el tratamiento de pacientes con hemofilia A congénita severa e inhibidores contra el FVIII. Febrero de 2022. https://www.igets.com.pe/_files/ugd/7ac458_5f0421b90f8b4f3a94841c9b371910c8.pdf

