



## RECOMENDACIÓN TRATAMIENTO

### INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

#### Guía de Práctica Clínica de Hemofilia - 2019

#### A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas con hemofilia con fenotipo hemorrágico con y sin inhibidores ¿Se debe “usar de profilaxis con anticuerpos monoclonales de uso en hemostasia” en comparación a “usar de profilaxis (liofilizado factor VIII, IX o agentes bypass)”?

#### Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

**Población:** Personas con hemofilia con fenotipo hemorrágico con y sin inhibidores.

**Intervención:** Profilaxis con anticuerpos monoclonales de uso en hemostasia.

**Comparación:** Profilaxis (líoilizado factor VIII, IX o agentes *bypass*).

**Desenlaces (outcomes):** Mortalidad, sangrados, secuelas, calidad de vida, dolor, efectos adversos.

#### B. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas sobre hemofilia (ver Anexo 1: estrategia de búsqueda). Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador o clínico experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. Finalmente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (y los estudios incluidos en éstas) correspondientes a la temática y se clasificaron en función de las preguntas a las que daban respuesta.

Los resultados de la búsqueda se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

#### C. RESULTADOS

##### Resumen de la evidencia identificada

Se buscaron revisiones sistemáticas que analizan estudios en que a un grupo de pacientes con hemofilia (con o sin inhibidores) se administran anticuerpos monoclonales (el tipo de formulación no se consideró en esta etapa) en comparación con otro grupo en el cual se administran concentrados de factor de coagulación o agentes *bypass*. Se identificó 1 revisión sistemática que incluyó 4 estudios

primarios, de los cuales 4 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”<sup>1</sup>, en el siguiente enlace: [Anticuerpos monoclonales como profilaxis en hemofilia](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia identificada

Revisiones sistemáticas	1 [1]
Estudios primarios	4 ensayos [2-5]

### Selección de la evidencia

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, identificando que la revisión sistemática [1] si bien no identificó estudios que respondan directamente la pregunta, utilizando la técnica de metanálisis en red contesta la pregunta mediante comparaciones indirectas de 4 ensayos aleatorizados [2-5].

### Estimador del efecto

Al analizar la evidencia identificada, se concluyó que existe una revisión sistemática [1] que:

1. Incluye el total de los estudios posiblemente relevantes [2-5].
2. Entrega un estimador agregado del efecto (metanálisis) para los desenlaces de interés.

Por lo tanto, se decidió utilizar la información proveniente de esta revisión para construir la tabla de resumen de resultados.


### Metanálisis

No disponible.

---

<sup>1</sup> **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

PROFILAXIS CON ANTICUERPOS MONOCLONALES EN HEMOFILIA CON FENOTIPO HEMORRÁGICO						
Población	Personas con hemofilia con fenotipo hemorrágico con y sin inhibidores.					
Intervención	Profilaxis con anticuerpos monoclonales (MAb) de uso en hemostasia.					
Comparación	Profilaxis (lío­filizado factor VIII, IX o agentes <i>bypass</i> ).					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%) -- Pacientes/ estudios	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON profilaxis con liofilizado o agentes <i>bypass</i>	CON profilaxis con MAb	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	Este desenlace no fue reportado en la evidencia analizada.				--	--
Sangrado**	RR 0,36 (0,13 a 0,95) -- 1 metanálisis en red [1]***	640 por 1000	230 por 1000	Diferencia: 410 menos (32 a 557 menos)	 Baja	Profilaxis con anticuerpos monoclonales comparado con profilaxis con liofilizado factor VIII, IX o agentes <i>bypass</i> podría disminuir los eventos de sangrado, pero la certeza de la evidencia es baja.
Secuelas	Este desenlace no fue reportado en la evidencia analizada.				--	--
Calidad de vida	Este desenlace no fue reportado en la evidencia analizada.				--	--
Dolor	Este desenlace no fue reportado en la evidencia analizada.				--	--
Efectos adversos	Este desenlace no fue reportado en la evidencia analizada.				--	--

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. //RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

\*Los riesgos CON profilaxis con liofilizado factor VIII, IX o agentes *bypass* están basados en los riesgos de un estudio [5]. El riesgo CON **profilaxis con anticuerpos monoclonales** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

\*\*Seguimiento promedio a 1 año.

\*\*\*Cantidad de pacientes no reportada.

<sup>1</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por inconsistencia, debido a que se observó heterogeneidad significativa entre los estudios (I<sup>2</sup>>90%) en el análisis de la comparación del metanálisis en red.

<sup>2</sup> Se disminuyó un nivel de certeza de la evidencia por tratarse de evidencia indirecta, ya que los resultados provienen de comparaciones indirectas a través de un metanálisis en red.

<sup>3</sup> Se decidió no subir certeza de evidencia por efecto grande, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de un efecto pequeño.

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2019.

## REFERENCIAS

1. Reyes A, Révil C, Niggli M, Chebon S, Schlagmüller S, Flacke JP, Zortel M, Paz-Priel I, Asikanius E, Hampton R, Mahajan A, Schmidt E, Edwards SC. Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and subgroup analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. *Current medical research and opinion*. 2019;:1.
2. A-LONG. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, Hanabusa H, Gupta N, Kulkarni R, Fogarty P, Perry D, Shapiro A, Pasi KJ, Apte S, Nestorov I, Jiang H, Li S, Neelakantan S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Dodd N, Nugent K, Vigliani G, Luk A, Brennan A, Pierce GF, A-LONG Investigators. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123(3):317-25.
3. HAVEN 3. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, Schmitt C, Jiménez-Yuste V, Kempton C, Dhalluin C, Callaghan MU, Bujan W, Shima M, Adamkewicz JI, Asikanius E, Levy GG, Kruse-Jarres R. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *The New England journal of medicine*. 2018;379(9):811-822.
4. LEOPOLD II. Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M, LEOPOLD II Study Investigators. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2015;13(3):360-9.
5. SPINART. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M, Kempton CL, Reding MT, Goranov S, Gercheva L, Rusen L, Uscatescu V, Pierdominici M, Engelen S, Pocoski J, Walker D, Hong W. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2017;15(11):2115-2124.

## ANEXO 1: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- #1 (haemophili\* OR hemophili\* OR ((fVIII OR fXI OR f-VIII OR f-IX OR "f VIII" OR "f IX" OR factorVIII OR factorIX OR factor-VIII OR factor-IX OR "factor VIII" OR "factor IX") AND (deficienc\* OR hereditar\* OR acquire\*)))
- #2 coagulation\* AND factor\* AND (monoclon\* OR antibod\*)
- #3 emicizumab\* OR Hemlibra\* OR "ACE-910" OR "ACE 910" OR ACE910
- #4 #2 OR #3
- #5 #1 AND #4