

## TECNOLOGÍA EN SALUD DE INTERÉS

### Factor VII activado (FVIIa) y Concentrado Complejo Protrombínico activado (CCPa)

#### 1. RESUMEN

**Título del reporte:** Efectividad y seguridad del Concentrado Complejo de Protrombina activado (CCPa), comparado con Factor VII activado recombinante (rFVIIa), como tratamiento de primera línea para el control de sangrado agudo en pacientes con hemofilia con inhibidores.

**Información general de la tecnología:** el concentrado complejo de protrombina activado es una proteína plasmática humana con actividad contra los inhibidores del factor VIII. Es un complejo de factores de coagulación derivado de plasma humano, se presenta en forma de polvo liofilizado, para uso intravenoso. Contiene factores II, IX y X no activados y factor VII principalmente en la forma activada. Es usado en el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A con inhibidor del factor VIII.

El factor de coagulación VIIa recombinante tiene un peso molecular de aproximadamente 50.000 Dalton, producido por ingeniería genética; se emplea para el tratamiento de episodios hemorrágicos y para la prevención de hemorragias en casos de sufrir cirugía o procedimientos invasivos, en pacientes con hemofilia congénita que se espera tengan una respuesta inmunitaria anamnésica alta a la administración de factor VIII o factor IX, en pacientes con hemofilia adquirida, pacientes con deficiencia congénita de factor VII, pacientes con trombastenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb-IIIa y/o HLA y pacientes con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas.

El factor VIII recombinante es la molécula compleja del factor VIII producida por ingeniería genética, empleada en prevención y control de episodios hemorrágicos en hemofilia tipo A y manejo perioperatorio de pacientes con hemofilia A sin inhibidores. Las tecnologías cuentan con registro sanitario para la indicación.

**Autores:** Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

**Declaración de conflictos de intereses:** se declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido del proceso, por lo que se asume que el proceso de evaluación de la tecnología fue desarrollada de forma transparente e imparcial.

**Pregunta en formato PICO:** en pacientes con hemofilia con inhibidores, ¿cuál es la efectividad y seguridad del Concentrado Complejo de Protrombina activado (CCPa) comparado con Factor VII activado recombinante (rFVIIa), como tratamiento de primera línea para el control del sangrado agudo, prevención de secuelas derivadas (artropatía, secuelas neurológicas) y mortalidad?

Población	Pacientes con hemofilia con inhibidores que presentan sangrado agudo.
Intervención	Concentrado Complejo de Protrombina activado (CCPa)
Comparación	Factor VII activado recombinante (rFVIIa)
Resultados	Control del episodio de sangrado Secuelas derivadas (artropatía, secuelas neurológicas) Mortalidad

#### Conclusiones:

- Efectividad: no existen diferencias significativas entre el CCPa y el rFVIIa en el control del episodio de sangrado agudo. La evidencia es insuficiente para determinar la superioridad de un agente sobre otro, sin embargo, sugiere que es más efectivo administrar uno de estos agentes que no hacerlo.
- No se identificó evidencia sobre la efectividad comparativa entre CCPa y de rFVIIa para los desenlaces de mortalidad y secuelas derivadas (artropatía, secuelas neurológicas).
- Seguridad: los dos agentes anti-inhibidores (CCPa y rFVIIa) tienen bajo riesgo de complicaciones trombóticas y bajo riesgo de respuesta anamnésica. Ambos muestran un perfil de seguridad equivalentemente bajo, y por lo tanto se consideran agentes con una adecuada tolerabilidad.
- Costo-efectividad: no se identificaron estudios de costo-efectividad para Colombia.

## 2. EVIDENCIA DE EFECTIVIDAD, SEGURIDAD Y COSTO-EFECTIVIDAD

**Población afectada en Colombia:** según la Liga Colombiana de Hemofílicos, en Colombia hay aproximadamente 3000 hemofílicos. Según datos de la Federación Mundial de Hemofilia, Encuesta global de 2010 en pacientes con hemofilia A en Colombia, el 4% fueron identificados con inhibidores y el 2% de los pacientes con hemofilia B.

**Gravedad de la enfermedad:** la hemofilia es causada por una deficiencia hereditaria en el factor VIII de coagulación (llamada Hemofilia A) y en el factor IX (llamada Hemofilia B), es un trastorno hereditario y afecta a los hombres. Los dos tipos de hemofilia presentan tres estados: leve, moderado, grave. La manifestación clínica más importante está dada por sangrado en cualquier lugar del cuerpo, principalmente articulaciones, músculos y tejidos blandos. El desarrollo de inhibidores, es la complicación más importante en el tratamiento de la hemofilia y se desarrolla secundaria a la terapia de reemplazo del factor faltante (factor VIII o IX), a pesar de que no implica una mayor frecuencia de episodios hemorrágicos, si dificulta el tratamiento de los mismos, lo que afecta en forma grave la calidad de vida y aumenta considerablemente el costo de la enfermedad. Los inhibidores son anticuerpos que atacan la actividad del factor VIII o IX y generalmente se desarrolla entre las primeras 10 a 50 exposiciones al factor faltante. La incidencia de desarrollo de inhibidores en hemofilia A severa es del 20% a 30%; del tipo leve a moderada del 5% al 10%; en hemofilia B es menor al 5%.

## Resumen de la evidencia

**Efectividad y seguridad:** la búsqueda sistemática de evidencia arrojó 220 publicaciones una vez removidos los duplicados. Fueron seleccionadas 2 revisiones sistemáticas de buena calidad. La evidencia revisada agrupa los resultados de efectividad con los de seguridad, describe estos últimos como la tolerancia a la administración del factor. No hay datos específicos de efectos adversos.

El metanálisis de Zhou 2012, reporta estudios que analizaron de manera directa la eficacia de CCPa y de rFVIIa. Esta revisión agrupa los datos de 2392 episodios de sangrado articular de 19 estudios. Las tasas agrupadas de eficacia de CCPa fueron de 80.8% (IC95% 66.4% -95.2%) versus 68.4% (59.7% -77.1%) con el FVIIa recombinante. La información sugiere que no existen diferencias significativas entre el CCPa y el rFVIIa. En los estudios de un solo brazo de intervención, ambos agentes mostraron ser eficaces (80-90%), y generalmente bien tolerados en el tratamiento de sangrado agudo de pacientes con hemofilia e inhibidores.

El estudio de Berntop 2012, presenta los resultados de la revisión sistemática utilizada para la elaboración de una evaluación tecnológica sueca del tratamiento de algunas enfermedades hematológicas (hemofilia A, hemofilia B y enfermedad de von Willebrand), concluye que la evidencia es insuficiente para determinar la superioridad de un agente sobre otro, sin embargo, sugiere que es más efectivo administrar uno de estos agentes que no hacerlo.

La mayoría de los estudios que evalúan eficacia y seguridad de rFVIIa son retrospectivos y observacionales con baja calidad metodológica si se aplican criterios estrictos de evaluación. Los pacientes hemofílicos que desarrollan inhibidores constituyen un pequeño pero exclusivo grupo de pacientes que requieren tratamiento con el fin de eliminar situaciones que amenazan la vida. Ambos agentes han mostrado ser efectivos en la mayoría de los casos. El tratamiento debe ser administrado y la preferencia de alguno de los dos agentes, debe considerar las condiciones clínicas de los pacientes y económicas del sistema.

**Costo-efectividad:** existen publicados en la literatura mundial solamente 12 evaluaciones económicas que den cuenta del manejo clínico de la hemofilia solo 5 de ellos son evaluaciones económicas completas, ninguno compara de manera directa el CCPa y de rFVIIa para el control de episodios de sangrado, mortalidad o secuelas derivadas de la enfermedad (artropatía, secuelas neurológicas). No se identificaron estudios de costo-efectividad para Colombia.

Nota: esta ficha resumen no presenta las referencias bibliográficas, estas se encuentran en el informe técnico final.