

TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA A

Normativa de Cobertura

Realizada: setiembre 2021

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA A.

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1o de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto costo, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 0783
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy www.fnr.gub.uy

Técnico Asesor: Dr. Edgar Lima

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2021): *“Tratamiento de la Hemofilia A. Normativa de cobertura”*. Recuperado de:

http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_hemofilia_a.pdf

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	4
Hemofilia A.....	4
Opciones terapéuticas.....	5
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	7
Criterios de inclusión	7
Criterios de exclusión	7
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	8
Tratamiento inicial	8
Tratamiento de mantenimiento	8
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	8
Evaluación técnica de las solicitudes	8
Requisitos del trámite de autorización.....	8
Envío de la solicitud	8
Indicación.....	9
Documentación necesaria.....	9
Consentimiento para el uso de datos personales en evaluaciones de resultados sanitarios del FNR.	9
Formulario de Solicitud de Tratamiento (electrónico)	9
Historia Clínica	9
Paraclínica necesaria para la autorización	10
SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	11
Evaluación de respuesta al tratamiento	11
BIBLIOGRAFIA	13

INTRODUCCIÓN

En el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud, el Ministerio de Salud Pública ha iniciado un proceso de incorporación de medicamentos a la cobertura universal de salud. Los medicamentos de alto precio son financiados a través del FNR, de acuerdo con normativas de cobertura financiera elaboradas para cada caso.

La normativa es revisada periódicamente a efectos de adecuarla a la evolución de la evidencia científica disponible, así como al contexto específico del sistema de salud de nuestro país.

La incorporación de medicamentos a un sistema de cobertura universal requiere contar con estrategias bien definidas para el control de las indicaciones y la evaluación de los resultados. La aplicación de esas herramientas permite tomar decisiones fundamentadas, con parámetros objetivos para la cobertura y sostenibles a lo largo del tiempo. De esta forma se establece una relación estrecha entre la calidad, la equidad y la sustentabilidad.

Es fundamental que los médicos tratantes y las instituciones de asistencia conozcan y manejen este marco normativo en el que se basa la cobertura financiera del FNR. El correcto llenado de los formularios, el envío en tiempo y forma de los datos de seguimiento son requisitos imprescindibles en el inicio y continuidad de los tratamientos.

Esta normativa fue elaborada por el equipo técnico del FNR, según la metodología general establecida, a partir de las recomendaciones de la Comisión Técnico Asesora creada por el artículo 10 de la Ley 16.343, con base en la revisión bibliográfica de la evidencia disponible y de las recomendaciones internacionales sobre indicaciones y políticas de cobertura.

Hemofilia A

La Hemofilia A es una coagulopatía congénita ligada al cromosoma X causada por la deficiencia del factor VIII (FVIII) de la coagulación.

Su incidencia es de 24,6 casos por 100.000 recién nacidos de sexo masculino.

Se manifiesta por la presencia de sangrados espontáneos o postraumáticos en diversas localizaciones del organismo, siendo las más características y frecuentes las de articulaciones (hemartrosis) y músculos. Las articulaciones más afectadas son los tobillos, rodillas y codos. Las hemartrosis repetidas determinan en gran parte el deterioro de la calidad de vida, ya que la evolución natural es hacia la artropatía hemofílica de curso crónico e

invalidante.

La hemofilia A debe sospecharse en los varones con antecedentes familiares por línea materna de hemofilia y/o los que presentan clínica de coagulopatía. Se confirma por la prolongación del APTT (que corrige con el agregado de plasma normal, el descenso del FVIII y una vez descartadas otras causas de coagulopatía por ejemplo Enfermedad de Von Willebrand (EVW)).

El nivel del FVIII se relaciona con la gravedad e intensidad de las hemorragias. En un 60-70% de los pacientes, la enfermedad es severa, definida por la presencia de menos de 1% de FVIII.

Opciones terapéuticas

La primera línea de tratamiento para la hemofilia A severa es la terapia de reemplazo con FVIII i/v en sus 2 modalidades: a demanda con la administración de los concentrados sólo ante la aparición de un evento hemorrágico y profilaxis, de elección, con la administración de concentrados para disminuir o evitar la presencia de hemorragias articulares.

Una de las complicaciones más graves del tratamiento de la hemofilia A con la terapia de reemplazo con FVIII es el desarrollo de aloanticuerpos o inhibidores dirigidos contra el FVIII exógeno. A pesar de que no conlleva mayor frecuencia de episodios hemorrágicos si dificulta el manejo de los mismos y su aparición repercute severamente en la calidad de vida del paciente y aumenta considerablemente el costo del tratamiento de esta enfermedad.

Alrededor de un tercio de los pacientes con hemofilia A severa desarrollarán un inhibidor.

Se clasifican en inhibidores de baja respuesta (< 5 Unidades Bethesda) y de alta respuesta (igual o > a 5 Unidades Bethesda).

El manejo terapéutico de los pacientes que desarrollan un inhibidor consiste en la realización de la Terapia de Inducción a la Inmunotolerancia (ITI) que se basa en la administración de infusiones diarias repetidas de FVIII hasta la erradicación del inhibidor, con una tasa de respuesta de 60-80%.

Emicizumab es un anticuerpo monoclonal que imita la función de cofactor del FVIII, promoviendo así la activación del FX, lo que permite el desarrollo de un coágulo estable de fibrina. Los inhibidores del FVIII, no tienen la capacidad de unirse al Emicizumab, por lo tanto, no pueden neutralizar la actividad de esta molécula.

Se encuentra aprobado su uso para prevenir hemorragias (profilaxis) en Hemofilia A con inhibidores del factor VIII y Hemofilia A severa (FVIII < 1%) sin

TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA A

inhibidores del factor VIII. No está indicado para tratar las hemorragias.

Se administra vía subcutánea, inicialmente en una fase de inducción a una dosis fija de 3 mg/kg semanal durante 4 semanas y luego una fase de mantenimiento en la que se puede optar por diferentes planes: 1.5 mg/kg semanal o 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas.

Se han realizado extensos ensayos clínicos con Emicizumab en pacientes con hemofilia A, con y sin inhibidores, que demuestran la seguridad y la protección contra hemorragias que ofrece este agente.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Cobertura del FNR para Emicizumab.

Las indicaciones cubiertas por el FNR son las siguientes:

Tratamiento de profilaxis de sangrados, en pacientes con hemofilia A severa, que estén incluidos en alguna de estas indicaciones:

Criterios de inclusión

El FNR cubrirá el tratamiento en pacientes con *Diagnóstico de Hemofilia A severa (menos de 1% de Factor VIII)* que estén incluidos en alguno de estos dos grupos:

- Hemofilia A severa, con inhibidores de factor VIII, en pacientes con edad igual o mayor a 1 año al momento de la solicitud.
- Hemofilia A severa, sin inhibidores de factor VIII, en pacientes de entre 12 años y 17 años y 364 días al momento de la solicitud.

Situación clínica del paciente al diagnóstico que permita predecir que tolerará el protocolo de tratamiento establecido en cuanto a dosis y frecuencia.

Criterios de exclusión

- Antecedente de hipersensibilidad a Emicizumab o a otros anticuerpos monoclonales.

Criterios a ser evaluados caso a caso:

- Presencia de alteraciones hematológicas (Hb menor a 8 gr/dL, plaquetas menores a 100.000/mm³).
- Presencia de alteraciones hepáticas (BT mayor a 1,5 veces el límite superior definido para la edad, excluido Síndrome de Gilbert, y TGO y/o TGP mayores a 3 veces el límite superior definido para la edad).
- Presencia de alteraciones renales (Creatininemia mayor a 1,5 veces el límite superior definido para la edad).
- Otra enfermedad hemorrágica congénita o adquirida diferente a la Hemofilia A.

- Enfermedad tromboembólica venosa actual o en los 12 meses previos.
- Antecedente de microangiopatía trombótica.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Tratamiento inicial

- Emicizumab s.c. 3 mg/Kg una vez a la semana, durante 4 semanas.

Tratamiento de mantenimiento

- Emicizumab s.c. 6 mg/ kg cada 4 semanas.

Si el paciente se encuentra recibiendo concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa), suspender el mismo 24 hs antes del inicio de la profilaxis con Emicizumab.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su patología hematológica, una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida, y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable. Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).

Evaluación técnica de las solicitudes

La autorización de tratamientos por parte del FNR se hará basándose en la evaluación técnica de las solicitudes, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica más adelante.

Requisitos del trámite de autorización

Envío de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento serán enviadas al FNR, en donde se estudiará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

Indicación

La indicación del tratamiento con Emicizumab, constituye una etapa indisoluble del tratamiento integral del paciente.

En consecuencia es responsabilidad del médico hemoterapeuta tratante y de la institución asistencial que da cobertura al paciente. El formulario de solicitud debe ser firmado por el médico hemoterapeuta tratante, identificado con su número de caja profesional.

Documentación necesaria

- Fotocopia de Cédula de Identidad del paciente.
- Formulario de inicio de trámite.

El formulario de inicio de trámite es un formulario preimpreso, cuyo modelo es aportado por el FNR y en donde deben ser llenados los datos identificatorios del paciente y de contacto, datos del referente, datos del prestador de salud, prestación solicitada.

Consentimiento para el uso de datos personales en evaluaciones de resultados sanitarios del FNR.

Este consentimiento debe acompañar también la documentación que debe ser adjuntada. En el mismo se recaba la voluntad del paciente para que el equipo de técnicos del FNR realice auditorias y evaluaciones de resultados de los procedimientos y medicamentos financiados en base a los datos que surgen del tratamiento. Estas evaluaciones también pueden ser realizadas por entidades académicas o científicas debidamente avaladas por el FNR. En todos los casos se preserva la identidad de las personas.

Formulario de Solicitud de Tratamiento (electrónico)

Los datos médicos que justifican la indicación del tratamiento deben ser recogidos en el Formulario de Solicitud. Se trata de un modelo aportado por el FNR y que contiene datos sobre las condiciones del paciente y la patología de la cual surge la indicación del tratamiento solicitado. El FNR registrará en su base de datos la información de este formulario por lo cual es imprescindible registrar en forma completa todos los ítems consignados en los casilleros correspondientes. Cualquier omisión en su llenado será causal de devolución de la solicitud.

Historia Clínica

La misma debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de esta historia clínica es indispensable ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR.

- Estudios humorales: hemograma con lámina periférica; crisis completa; glicemia; funcional y enzimograma hepático; ionograma; creatininemia y azoemia.
- Serología para VIH, VHB y VHC.
- Dosificación de factor VIII de la coagulación.
- Dosificación de Factor de Von Willebrand Antigénico (FvWag).
- Dosificación de Factor Von Willebrand Cofactor de Ristocetina (FvWCoR).
- Rastreo de inhibidores de Factor VIII (Prueba de mezcla con plasma normal) y títulos en Unidades Bethesda.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos.

En caso de que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

1. Autorizado el tratamiento en las condiciones establecidas, el FNR emitirá autorización a la Institución de origen del paciente con copia al proveedor, en base a la cual se entregará la dosis de tratamiento autorizada, a través de los mecanismos que considere pertinentes. Concomitantemente se contactará a la paciente para ser evaluada en el FNR.
2. Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en formulario on -line la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes. Se deben declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.
3. El seguimiento de los tratamientos autorizados se realizará a través de controles que deberán ser enviados al FNR mediante el formulario de solicitud de dosis mensuales, con la periodicidad que se detalla. Los exámenes deberán ser enviados cuando corresponda.

Evaluación de respuesta al tratamiento

Se debe adjuntar cada 6 meses:

- Resumen de historia clínica.
- Informe en formulario de seguimiento y solicitud de dosis completando los ítems detallados en él.

4. Criterios de suspensión del tratamiento:

- Falla de tratamiento.
- Intolerancia o toxicidad al tratamiento.

Al finalizar o suspender el tratamiento, el **médico hemoterapeuta** tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de dosis , haciendo constar dosis y fecha de la última serie de tratamiento y, en caso de suspensión, causa y fecha de la misma.

5. El FNR implementará actividades de auditoría, seguimiento y control técnico –administrativo de este tratamiento al igual que de los demás procedimientos que financia, incluyendo consultas directas a los pacientes tratados, control de historias clínicas y otras que entienda pertinentes para el cumplimiento de sus fines.

6. Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página Web del FNR www.fnr.gub.uy. Las Instituciones que no

TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA A

cumplan con el envío de la información requerida en esta normativa, podrán quedar excluidas de nuevos tratamientos hasta tanto no regularicen la información pendiente.

7. Las Instituciones que no cumplan con el envío de la información requerida en esta normativa, podrán quedar excluidas de nuevos tratamientos hasta tanto no regularicen la información pendiente.

BIBLIOGRAFIA

1. Guías de diagnóstico y tratamiento de la SAH, edición 2019.
2. Guías para el Tratamiento de la Hemofilia. 3° edición. Federación Mundial de Hemofilia.
3. Primera Guía Práctica Clínica de Hemofilia. Uruguay 2013.
4. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood*. 2019;133(5):389-398.
5. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811-822.
6. Oldenburg J, Carcao M, Lentz SR, et al. Once-weekly prophylaxis with 40 IU/kg nonacog beta pegol (N9-GP) achieves trough levels of > 15% in patients with haemophilia B: pooled data from the paradigm trials. *Haemophilia*. 2018;24(6):911-920.
7. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. 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. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e295-e305.
8. Gouw SC, van den Berg HM, Fischer K, et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood*. 2013;121(20):4046-4055.
9. Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, et al. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ*. 1995;73(5):691-70.
10. Kempton CL, White GC 2nd. How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood*. 2009;113(1):11-17.
11. Young G. Implementing emicizumab in hemophilia inhibitor management: emicizumab should be prescribed after tolerance. *Blood Adv*. 2018;2(20):2780-2782.
12. Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol*. 2010;150(5):515-528.
13. DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus

- recommendations. *Haemophilia*. 2007;13(Suppl 1):1-22.
14. Nakar C, Manco-Johnson MJ, Lail A, et al. Prompt immune tolerance induction at inhibitor diagnosis regardless of titre may increase overall success in haemophilia A complicated by inhibitors: experience of two U.S. centres. *Haemophilia*. 2015;21(3):365-373.
15. Irisarri M, Pintos J. Eficacia y seguridad del uso de Emicizumab para el tratamiento de la hemofilia A, con o sin inhibidores del factor VIII de la coagulación. IP-08-021-0129. Julio, 2021. Unidad Especializada de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UEETS), División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.