



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

N.º 024-DETS-IETSI-2024

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TUROCTOCOG ALFA PEGOL COMO
PROFILAXIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE
HEMOFILIA CONGÉNITA SEVERA, SIN INHIBIDORES, PREVIAMENTE
TRATADOS, CON FALLA TERAPÉUTICA AL FACTOR VIII PLASMÁTICO,
QUE PRESENTAN SANGRADOS ESPONTÁNEOS O ARTICULACIONES
DIANA.**

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Noviembre, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Maribel Marilu Castro Reyes - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Andrea Mercedes Rivera Santillán - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Edward Manuel Adriano Mezones Holguín - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLINICOS

- Adriana Janet Bustinza Álvarez, médica hematóloga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.
- Alfonso Gerardo Céspedes Castañeda, médico pediatra del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren – EsSalud.
- Reneé Eyzaguirre Zapata de Acosta, médico hematólogo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el especialista clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad del turoctocog alfa pegol como profilaxis en pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia congénita severa, sin inhibidores, previamente tratados, con falla terapéutica al factor VIII plasmático, que presentan sangrados espontáneos o articulaciones diana. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 024-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad del *turoctocog alfa pegol* (TAP) como profilaxis en pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia congénita severa, sin inhibidores, previamente tratados, con falla terapéutica al factor VIII plasmático, que presentan sangrados espontáneos o articulaciones diana.

Es así como, en base a los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Adriana Janet Bustinza Álvarez, médico especialista en hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico biológico TAP en presentaciones de 500 UI y de 1000 UI como polvo disolvente para solución inyectable, un factor VIII recombinante de vida media extendida, al no encontrarse incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Posteriormente, el Dr. Alfonso Gerardo Céspedes Castañeda de la Unidad de oncohematología pediátrica del servicio Pediatría y Adolescentes del Hospital Alberto Sabogal Sologuren, solicitó autorización al IETSI para el uso del mismo medicamento. Asimismo, la Dra. Reneé Eyzaguirre Zapata de Acosta del Servicio Hematología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen realizó también la solicitud de autorización de uso de dicho medicamento. En todos los casos, los médicos especialistas argumentaron que el citado medicamento se utiliza en pacientes con diagnóstico de Hemofilia A severa, tanto para profilaxis como a demanda, con la finalidad de brindar mejoría clínica y mejor calidad de vida, lo cual se corresponde con las necesidades requeridas de los pacientes pediátricos con dicha enfermedad.

Luego de la revisión de los tres expedientes y con el objetivo de hacer precisiones a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión con la participación de los médicos solicitantes y el equipo técnico del IETSI. Como resultado de dicha reunión, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con médicos especialistas.

Población	Pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia congénita A severa* y moderada con fenotipo severo** sin inhibidores*** previamente tratados**** y que bajo profilaxis presentan sangrados espontáneos***** o articulaciones diana*****
Intervención	Turoctocog alfa pegol (profilaxis)

Comparador	Mejor terapia de soporte (continuar con factor VIII plasmático)
Desenlace	Tasa anualizada de sangrado. Nivel de actividad del factor VIII. Afectación articular, complicaciones asociadas a la hemartrosis y resolución de articulación diana. Hemorragia severa. Desarrollo de inhibidores. Calidad de vida. Adherencia al tratamiento. Eventos adversos.

*Factor de coagulación <1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal.

**Factor de coagulación 1-5 UI/dL (0.01 UI/mL) o 1-5% de lo normal con sangrados espontáneos.

*** <0,6 Unidades Bethesda

**** Más de 50 días de exposición al factor VIII como en niños menores de 6 años y más de 150 días en niños de 6 años a menos de 12 años.

***** Episodios de sangrado no atribuibles a traumas o a cirugías.

***** Una articulación en la que se han presentado tres o más episodios de sangrado en seis meses.

II. ASPECTOS GENERALES

En la población pediátrica, la hemofilia A es un desorden hemorrágico genético con importantes repercusiones sobre la salud y el bienestar de los pacientes, sus familias y los sistemas de salud (Bertamino et al., 2017; Ishtaiwi et al., 2021; Torres et al., 2023). Este trastorno hemorrágico hereditario está ligado al cromosoma X con un patrón de herencia recesiva que causa la deficiencia del factor VIII (FVIII), una proteína esencial para la coagulación sanguínea (Berntorp, Fischer, et al., 2021; Rodríguez-Merchán & Jiménez-Yuste, 2022). La hemofilia A se clasifica en leve, moderada y severa, basado principalmente en los niveles de factor VIII en el plasma. Así en la hemofilia leve, los niveles oscilan entre 5% y 40%; en la hemofilia moderada, están entre 1% y 5%; y en la hemofilia severa, los niveles son inferiores al 1%; si bien ello se correlaciona con el grado de las manifestaciones hemorrágicas, existen casos de nivel moderado con patrones fenotípicos severos (Pavlova & Oldenburg, 2013). La hemofilia A es considerada una enfermedad rara que afecta principalmente a varones con prevalencias estimadas de 17,1 y 6,0 casos por cada 100000 varones para todos los niveles de severidad y para la enfermedad severa, respectivamente; mientras que la prevalencia al nacimiento se ha estimado en 24,6 y 9,5 casos por cada 100000 varones nacidos vivos, para todos los niveles y para casos severos, respectivamente (Iorio et al., 2019). La hemofilia A - sobre todo los casos severos o moderados con fenotipo hemorrágico - tienen una morbilidad significativa con daños predominantemente a nivel articular y muscular (Nogami & Shima, 2015), lo que conlleva no solo a un incremento en la mortalidad y a una disminución de la esperanza de vida, sino también a discapacidad significativa y a una afectación negativa sobre la calidad de vida con repercusiones familiares, escolares y sociales (Ishtaiwi et al., 2021). Adicionalmente, esta enfermedad involucra un impacto económico importante para los pacientes, familiares y sistemas de salud (Gater et al., 2011). Consecuentemente, resulta crítico que el paciente pediátrico pueda acceder a un manejo oportuno y multidisciplinario que incluya educación, apoyo

psicológico y un acceso adecuado a tratamientos específicos informados en la mejor evidencia disponible más aun en sistemas de salud con recursos limitados, como es el caso de los países de medianos y bajos ingresos, entre ellos, Perú (Gupta et al., 2019; Perolla & Kalaja, 2024).

Durante la niñez, la hemofilia A requiere un abordaje terapéutico integral de acuerdo con el nivel de severidad, de la evaluación clínica individual y de la valoración del entorno del paciente (Königs et al., 2024). A nivel farmacológico, podemos brindar profilaxis continua, tratamiento durante episodios hemorrágicos (a demanda o como profilaxis episódica) y en situaciones quirúrgicas (Berntorp, Hermans, et al., 2021). La profilaxis puede ser primaria, secundaria o terciaria; así, la profilaxis primaria se inicia de forma continua en ausencia de enfermedad articular documentada, previo al segundo sangrado articular y se suele recomendar antes de los tres años de edad; mientras que, la profilaxis secundaria comienza después de dos o más sangrados articulares, pero antes del desarrollo de daño articular, y generalmente a partir de los tres años; y por su parte, la profilaxis terciaria se inicia tras la aparición de daño articular documentado y suele aplicarse en adultos (Carcao et al., 2020). Entre las opciones de tratamiento, encontramos a los factores VIII plasmáticos, los factores VIII recombinantes tanto de vida media estándar como los de vida media extendida, y los anticuerpos recombinantes (ie. emicizumab) (Marchesini et al., 2021). Es importante indicar que en la terapia de remplazo de factores puede presentarse el desarrollo de inhibidores, una complicación significativa en pacientes con hemofilia grave (Jardim et al., 2020), y es a partir de la presencia o ausencia de estos inhibidores que podemos estratificar las opciones de tratamiento oportuno (Tieu et al., 2020). Es consecuencia, tenemos un espectro importante de opciones para adaptarse a las necesidades individuales de los pacientes pediátricos, así como a la accesibilidad y disponibilidad de las alternativas terapéuticas en los servicios de salud.

En particular, los factores de vida media extendida (FVME), como el TAP, han emergido como una alternativa prometedora en el tratamiento de la hemofilia A (Mancuso, 2024). Este factor recombinante ha sido modificado mediante la conjugación con polietilenglicol (PEG), lo que aumenta la estabilidad del factor VIII en el torrente sanguíneo al unirse a la molécula del factor, para protegerla de la degradación por las enzimas y ralentizar su eliminación a través del sistema renal (Baumann, 2020; Tiede et al., 2013). Esto prolonga significativamente la vida media del factor en circulación, lo que permite a los pacientes reducir la frecuencia de las infusiones necesarias para mantener niveles terapéuticos adecuados (Chowdary, 2020). Por otro lado, dado que la administración de los FVME puede darse en intervalos de tiempo más prolongados, esta propiedad podría disminuir la carga terapéutica y mejorar la adherencia, asimismo, serían particularmente útiles en pacientes que no responden adecuadamente a los tratamientos con factores de vida media estándar, brindando una opción más eficiente y cómoda para el manejo de la hemofilia A (Mannucci, 2020). En ese sentido, la evaluación de la evidencia sobre TAP es crucial para informar las decisiones de implementación en los sistemas de salud en la búsqueda de maximizar los beneficios para los pacientes pediátricos y la optimización de los recursos disponibles.

En adición a lo expuesto, en el contexto de EsSalud, en los pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia A severa o moderada con fenotipo hemorrágico previamente tratados y sin inhibidores se utiliza el factor VIII plasmático, como alternativa de tratamiento profiláctico. No obstante, algunos pacientes han reportado una inadecuada repuesta a la terapia con factor VIII plasmático al no lograr mantener niveles sanguíneos superiores al 1% de lo normal y con ello disminuir la tasa de sangrados espontáneos. En ese marco, según los profesionales médicos especialistas, el uso del TAP – con registro sanitario y oferta vigente en el mercado peruano - constituiría una alternativa que podría proporcionar mejores resultados clínicos en términos de desenlaces de eficacia, seguridad, desarrollo de inhibidores, calidad de vida y adherencia al tratamiento.

A la fecha, en Perú el TAP cuenta con dos registros sanitarios vigentes en el portal de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Sin embargo, no se encuentra dentro del petitorio de EsSalud. Los detalles de los registros identificados se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Registro sanitario de turoctocog alfa pegol en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Laboratorio / Fabricante	Presentación	Fecha de vigencia	Precio
ESPEROCT® 500 UI	BE01292	NOVO NORDISK PERU S.A.C.	NOVO NORDISK A/S	Polvo y disolvente para solución inyectable	30 de marzo del 2028	NA/NEO
ESPEROCT® 1000 UI	BE01293	NOVO NORDISK PERU S.A.C.	NOVO NORDISK A/S	Polvo y disolvente para solución inyectable	30 de marzo del 2028	NA/NEO

Registros sanitarios encontrados en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>) el día 15 de septiembre de 2024). NA: no adquirido en EsSalud. NEO: Precio no encontrado en el Observatorio.

En ese sentido, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad del turoctocog alfa pegol como profilaxis en pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia congénita severa, sin inhibidores, previamente tratados, con falla terapéutica al factor VIII plasmático, que presentan sangrados espontáneos o articulaciones diana.

III. METODOLOGÍA

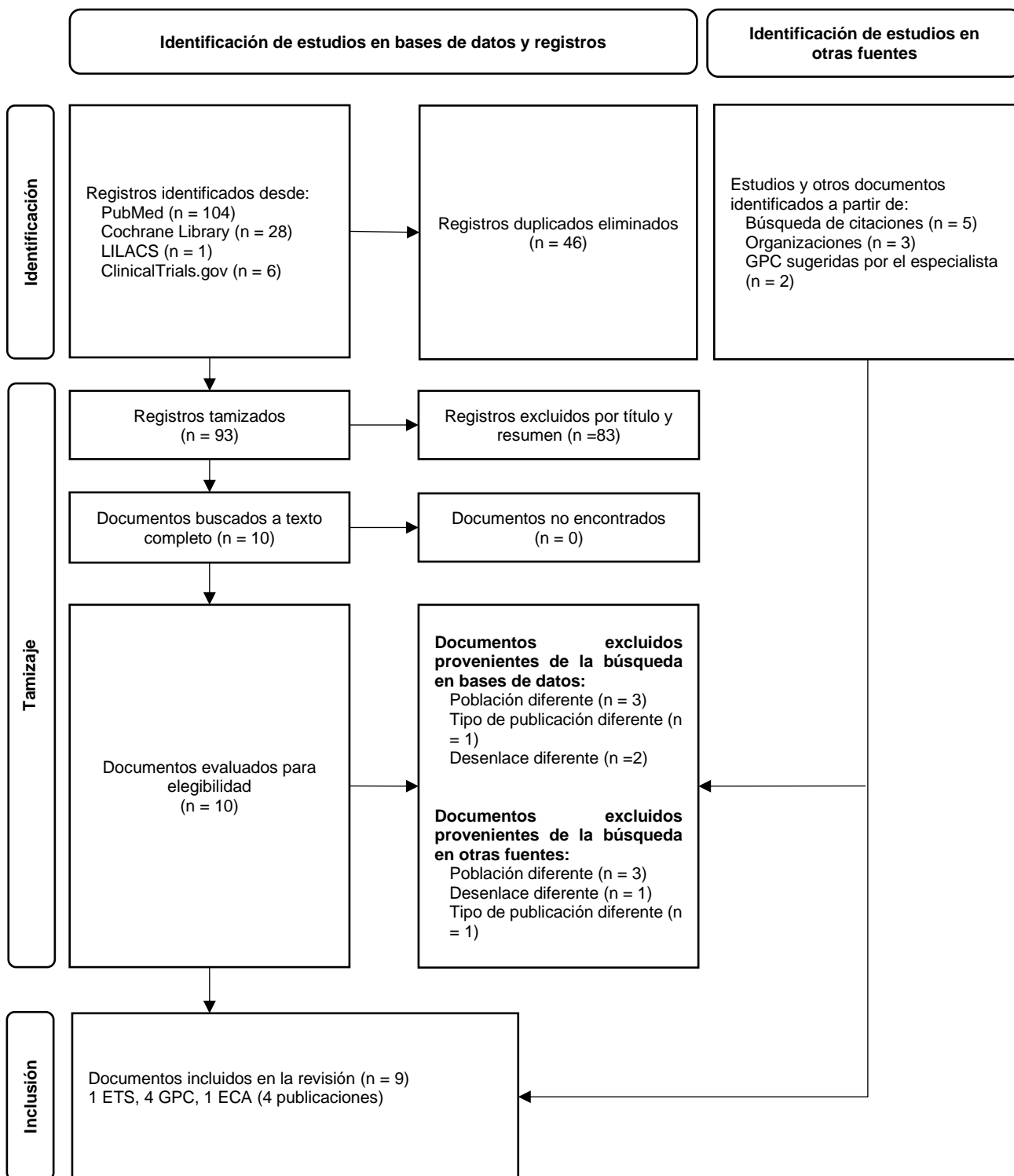
Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible acerca de la pregunta PICO de interés para el presente dictamen. La búsqueda primaria la realizamos en las bases de datos bibliográficas Medline vía PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se llevó a cabo una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica (GPC), entre ellas: el Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Atención Sanitaria de Alemania (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG), el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Servicios Sociales de Canadá (Institut national d'excellence en sante et en services sociaux), la Alta Autoridad de la Salud (Haute Autorité de Santé, HAS), la Federación Mundial de Hemofilia (World Federation of Hemophilia, WFH) y el Consejo Nórdico de Hemofilia (Nordic Hemophilia Council, NHC). Asimismo, se desarrolló una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados. La búsqueda de literatura la limitamos a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase 3. En el caso de las ETS y las GPC, de no encontrar documentos que responda de manera específica o exclusiva a la población diana de este dictamen, optamos por incluir aquellas que evalúen la evidencia o brinden recomendaciones sobre los FVME en pacientes con hemofilia A de cualquier edad o que incorporen el rango de edad como subgrupo.

La selección se realizó en dos etapas. En la primera etapa, luego de obtener los resultados de búsqueda en las bases de datos, dos evaluadores de manera independiente realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros mediante el aplicativo web Rayyan® (Qatar Foundation, Doha, Qatar). En caso de conflicto en esta fase, se revisó conjuntamente y se llegó a un acuerdo entre los evaluadores para decidir la inclusión del estudio. En la segunda etapa, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los descriptores, estrategias de búsqueda y los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se presentan en las tablas 1, 2 y 3 del material suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en este dictamen se ilustra en la **Figura 1** de la sección de resultado.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos utilizamos los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC, y la herramienta *Risk of Bias 2* (RoB2) de Cochrane para los ECA. Además, describimos y valoramos las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de de bibliografía encontrada



LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; GPC: guía de práctica clínica; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Luego del proceso de selección se incluyeron una ETS, cuatro GPC y un ECA (del cual se realizó más de una publicación) que proporcionan información indirecta con relación a la población de interés del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Respecto a las ETS, se incluyó un documento de una organización de Canadá, quienes evaluaron la introducción para financiación del TAP en su sistema de salud. Es importante precisar que, si bien la ETS está dirigida a una población amplia, la evidencia primaria que revisan incluye a la población objetivo (pacientes pediátricos).

El *Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Servicios Sociales de Quebec-Canadá* en un informe del año 2019, describe que el tratamiento profiláctico con TAP en pacientes menores de 12 años tiene una mediana de tasa anualizada de sangrado de 1,95 y que en algo más de seis meses el 42% de los niños no reportó sangrado. Respecto a la seguridad mencionaron que es generalmente satisfactoria. Esta valoración se sustentó en el estudio PATHFINDER 5 (Meunier et al., 2017). Sin embargo, precisan que hay preocupación sobre la inmunogenicidad del PEG y su posible acumulación a largo plazo en órganos. Asimismo, en esta evaluación se concluye que el valor terapéutico no es inferior a otros factores VIII recombinantes de vida media estándar, aunque con costos significativamente mayores, por lo que su rentabilidad podría ser baja. En adición, al efectuar un análisis económico encontraron que podría ser más eficiente que otras alternativas, aunque con un impacto presupuestario adicional de 1,4 millones de dólares canadienses. Es importante indicar que, no se realizó un análisis diferenciado para población pediátrica frente a adolescentes y adultos (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2019).

En relación con las cuatro GPC incluidas, estas fueron desarrolladas por organizaciones británicas, países nórdicos; así como, asociaciones internacionales. Si bien no fueron diseñadas específicamente para población pediátrica, existen recomendaciones para este grupo poblacional. A continuación, describimos estos documentos, asimismo, en el Anexo 3 presentamos la valoración con la herramienta AGREE II.

La *Sociedad Británica de Hematología* en el 2020 utilizó la metodología GRADE para evaluar los niveles de evidencia y para valorar la fuerza de las recomendaciones respecto al uso profiláctico del remplazo del factor VIII en niños y adultos con hemofilia A y B (Rayment et al., 2020). En este documento, basado en lo reportado por el ensayo de Young et al., se recomienda que todos los niños con hemofilia A severa deben recibir profilaxis primaria con un grado de recomendación 1A. Por otro lado, en personas con hemofilia moderada con niveles basales de 1-3 IU/dl, la profilaxis primaria debe comenzar antes o justo después de la primera hemorragia articular, generalmente al inicio de la deambulacion, alrededor de los 12 meses de edad, y no más allá de los 24 meses, con un grado de recomendación 2C. Asimismo, respecto al Factor VIII recombinante de vida media extendida recomiendan su uso solo cuando ofrezcan un

beneficio clínico claro en comparación con los productos de vida media estándar, con un grado de recomendación 1C. Sobre el análisis de la calidad metodológica, las principales preocupaciones incluyen indicaciones poco claras sobre el procedimiento para actualizar la guía y sobre los métodos que se utilizaron para formular las recomendaciones. Asimismo, sobre la independencia editorial, se abordan adecuadamente los conflictos de interés de los colaboradores además de reconocer haber recibido algún beneficio económico, pero sin mencionar precisamente a la entidad financiadora.

Según la *Federación Mundial de Hemofilia* en su GPC publicada en el 2020 para el manejo de la hemofilia recomienda que para los pacientes con hemofilia A con un fenotipo grave y aquellos con hemofilia moderada que presenten un fenotipo grave, la WFH recomienda fuertemente el uso de profilaxis para prevenir hemorragias en todo momento, ajustada de manera individual según el fenotipo hemorrágico, estado articular, farmacocinética y preferencias del paciente. La WFH recomienda la profilaxis regular a largo plazo como tratamiento estándar para pacientes con hemofilia A de fenotipo severo, especialmente en niños, con el fin de prevenir hemartrosis, otros sangrados espontáneos y episodios intercurrentes, mantener la salud musculoesquelética y mejorar la calidad de vida. Si la profilaxis no es posible, el tratamiento episódico es esencial para controlar hemorragias agudas, sin embargo, esto no prevendría el daño articular a largo plazo (Srivastava et al., 2020). Estas recomendaciones se basaron principalmente en evidencia indirecta; es decir en estudios que evaluaron otros factores glicopeglados de acción larga (Collins et al., 2014). Respecto al análisis de la calidad metodológica, si bien esta guía emite adecuadamente sus recomendaciones, existen principales preocupaciones en cuanto a los procedimientos de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia incluida, los criterios para seleccionar dicha evidencia, así como las fortalezas y limitaciones que estas tenían. Los métodos que se siguieron para formular dichas recomendaciones no son claros, además de que no se incluye un procedimiento expreso para actualizar la guía. Por otro lado, en cuanto a la independencia editorial, se informan los conflictos de interés adecuadamente además de mencionar si fuese el caso algún beneficio de subvención por parte de alguna institución financiadora.

El *Consejo Nórdico de Hemofilia* en su GPC del año 2024 (Nordic Hemophilia Council, 2024) recomienda la profilaxis primaria en hemofilia severa desde aproximadamente el primer año de vida, antes de que ocurran hemorragias articulares, la cual debe mantenerse en la adultez y en pacientes mayores. Además, en niños pequeños, la vida media suele ser más corta, lo que limita la frecuencia de inyecciones. Por ello, el NHC recomienda usar productos recombinantes, y los de vida media extendida son aconsejados para profilaxis y para reducir la frecuencia de inyecciones en pacientes menos activos. Mencionan que, si bien en algunos pacientes puede utilizarse una menor frecuencia de inyecciones al usar estos factores, esta reducción en la frecuencia significa menos concentraciones máximas, lo que es un desafío para los pacientes físicamente muy activos, como es el caso de los niños. Por otro lado, los niños con hemofilia deben involucrarse progresivamente en su tratamiento, acorde a su desarrollo, desde el momento del diagnóstico. Remarcan también que, en los lactantes y los niños pequeños el factor VIII presenta una vida media corta y esto podría persistir incluso con

los FVME. Con respecto al análisis metodológico, esta GPC no cuenta con una metodología clara del procedimiento completo para la emisión de dichas recomendaciones además de no contar sobre los procedimientos para seleccionar y evaluar a la evidencia primaria. Probablemente, estas recomendaciones consideran los beneficios, efectos secundarios y riesgos; sin embargo, consideramos que la metodología es incierta. Asimismo, no se menciona información al respecto sobre los componentes que respaldarían la independencia editorial de dicha guía.

La *Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis* en su GPC publicada en el 2024 (Rezende et al., 2024) recomienda la profilaxis por encima del tratamiento episódico en individuos con hemofilia A grave o moderadamente grave sin inhibidores, ya que reduce significativamente el riesgo de sangrado con pocos efectos adversos, aunque con la valoración de los costos y el acceso en cada sistema de salud. También se sugiere profilaxis con emicizumab o concentrados de FVIII, en el caso de los concentrados de FVIII de vida media extendida son recomendados para reducir la frecuencia de inyecciones. En entornos con recursos limitados, se prefiere la profilaxis de dosis baja sobre el tratamiento episódico. Estas recomendaciones son aplicables para pacientes de cualquier edad, por lo que no cuenta con diferenciación entre pacientes pediátricos y adultos. Sobre el análisis de la calidad metodológica, esta guía utilizó la metodología GRADE para elaborar sus recomendaciones, además, informó adecuadamente diferentes procedimientos para asegurar que el rigor en la elaboración de dichas recomendaciones se mantengan. Las principales preocupaciones fueron el no reconocimiento de las fuentes utilizadas así como los criterios que se utilizaron para seleccionar dicha evidencia. También, no se informa sobre los procedimientos para actualizar dicha guía. Por otro lado, se informan adecuadamente sobre los conflictos de interés e instituciones financiadoras de los colaboradores.

El ensayo Pathfinder 5, un estudio multinacional de fase 3 abierto no controlado de un solo brazo, para evaluar la seguridad, eficacia y farmacocinética del TAP (N8-GP) en pacientes pediátricos (<12 años) previamente tratados (Meunier et al., 2017). Este estudio incluyó a varones con hemofilia A grave (<1 % de FVIII), sin antecedentes de inhibidores y tratados previamente con productos de FVIII (>50 días de exposición para pacientes de 0 a cinco años; y >150 días de exposición para pacientes entre 6 y 11 años). En cuanto a los resultados, 68 pacientes procedentes de 35 centros en 15 países recibieron TAP (34 entre 0 y 5 años, y 34 entre 6 y 11 años). De los 34 pacientes del grupo de menor edad, ocho tenían articulaciones diana, tres habían sido tratados a demanda y 31 habían recibido previamente profilaxis, 15 pacientes tuvieron medición farmacocinética y 29 completaron la fase principal del estudio. Por su parte, en el grupo de edad mayor, 11 tenían articulaciones diana, todos habían sido tratados como profilaxis, 12 tuvieron medición farmacocinética y todos los 34 completaron la fase principal del ensayo (26 semanas de seguimiento).

El desenlace principal de eficacia fue el desarrollo de anticuerpos inhibidores contra el factor VIII de acuerdo con la definición de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, de su acrónimo en inglés). Los desenlaces secundarios evaluados por el estudio y de relevancia para el presente dictamen fueron: la frecuencia de eventos adversos, eventos adversos serios y eventos médicos de especial interés (formación de inhibidores contra

el factor VIII, reacciones alérgicas, eventos tromboembólicos y errores médicos); así como, los episodios de sangrado y el número de episodios experimentados por los pacientes durante el tratamiento profiláctico (a partir de lo cual estimaron las tasas anualizadas de sangrado medidas en sangrados por paciente-año a partir del seguimiento de medio año: 0 a 26 semanas). También midieron una tasa de respuesta hemostática con una escala de Likert por reporte del paciente y su cuidador (excelente, bueno, moderado y ninguno). En adición, midieron el consumo total del TAP durante la profilaxis (número de inyecciones, UI por Kg por mes y año), así como, el número de inyecciones y la dosis de inyección requerida para la resolución del sangrado.

Ningún paciente desarrolló inhibidores contra el factor VIII. Cincuenta pacientes experimentaron 157 eventos adversos, donde la mayoría fueron leves; los más comunes fueron las infecciones (entre ellos: infecciones del tracto respiratorio superior, gastroenteritis, tos y nasofaringitis). Específicamente en diez pacientes hubo 13 eventos adversos que fueron considerados como posiblemente relacionados al tratamiento (11 en ocho pacientes de la cohorte menor y dos en dos pacientes de la cohorte mayor). En cuatro pacientes se observaron cinco eventos adversos serios, de los cuales dos fueron categorizados como relacionados con el tratamiento, lo que conllevó a que fueran retirados del estudio. No se reportaron eventos tromboembólicos u otras mediciones relacionadas con la seguridad.

La media y la mediana de la tasa anualizada de hemorragias durante la profilaxis fueron 2,13 (IC95%: 1,48-3,06) y 1,95 (0 a 2.79) por año (sin diferencia entre la cohorte menor y la cohorte mayor); respectivamente. Veintinueve pacientes (42,6%) no experimentaron ninguna hemorragia durante el tratamiento profiláctico con TAP, mientras que el 57,4% restante reportaron un total de 70 hemorragias, todas de carácter leve o moderado. Cincuenta (71,4%) hemorragias fueron clasificadas como traumáticas y diecinueve (27,1%), como espontáneas. En ambas cohortes la mayoría de las hemorragias ocurrieron en las articulaciones (33,3%).

En cuanto al tratamiento de las hemorragias, bajo la valoración ordinal por autorreporte de los pacientes y cuidadores, el TAP fue exitoso en el 78,6% de los casos de hemorragias en todos los pacientes, 80,0% en los niños de la cohorte menor y el 77,5% en los de la cohorte mayor. Asimismo, la mayoría de las hemorragias (80,0%) se trataron con dos o menos inyecciones. El tiempo de vida media fue mayor para el N8-GP comparado con el producto de FVIII anterior de los pacientes, con una razón de 1,85.

En relación a la valoración crítica de este estudio Pathfinder 5 en su primera publicación, donde observamos que se presentan posibles fuentes de sesgo que deben ser valoradas. Al tratarse de un diseño de un solo brazo, abierto y no aleatorizado, carece de un grupo control para comparación, lo cual limita la interpretación y puede introducir sesgo de selección. Por otro lado, no se reporta el uso de terapias concomitantes que influyan en los resultados, asimismo, existen conflictos de interés importantes, ya que el estudio fue financiado por Novo Nordisk, fabricante de N8-GP, y varios autores tienen relaciones financieras con la empresa, lo cual podría generar un sesgo de patrocinio. Esas limitaciones traen consigo varios problemas metodológicos que pueden resultar en amenazas a la validez y confiabilidad de los resultados (Anexo 4). Más allá de ello,

constituye una importante fuente de evidencia primaria sobre el TAP en población pediátrica. En virtud de ello, a continuación, se describen algunos análisis secundarios a partir del Pathfinder 5.

En uno de los análisis secundarios del estudio Pathfinder 5 (Meunier et al., 2017), los autores evaluaron la seguridad y eficacia posterior a la fase principal (26 semanas de seguimiento). Este incluyó a pacientes pediátricos con hemofilia A que recibieron profilaxis con TAP que completaron la fase de extensión del ensayo. En la fase principal los pacientes recibieron TAP a una dosis de 60 UI/kg dos veces por semana durante 50 días de tratamiento (aproximadamente 26 semanas), por su parte, la fase de extensión continuó con el mismo régimen hasta la finalización del estudio. El 98,41% (62) de pacientes completaron el ensayo y el tiempo medio de exposición al régimen terapéutico fue de 4,9 años. La tasa anual estimada de sangrado fue de 1,08 (mediana de 0,81), y casi uno de cada cinco pacientes no presentaron sangrados durante el periodo de observación. A lo largo del tiempo, la proporción de pacientes sin sangrados aumentó, es así como, el 56% de ellos no presentaron sangrados y el 86% no reportaron hemorragias espontáneas en el cuarto año de tratamiento. En adición, todas las articulaciones diana iniciales se resolvieron en poco más de dos años. Respecto a la seguridad, no detectaron inhibidores contra el factor VIII al final del estudio. Finalmente, en base a este análisis, los autores concluyen que el tratamiento con TAP con un tiempo promedio de 4,9 años fue eficaz y bien tolerado en pacientes pediátricos con hemofilia A grave previamente tratados (Šaulytė Trakymienė et al., 2020).

En adición, Kearney et al. a partir de los ensayos Pathfinder 5 (Meunier et al., 2017) y Pathfinder 2 (Giangrande et al., 2017) evaluaron la calidad de vida relacionada con la salud y la estabilidad de los tratamientos de pacientes con hemofilia A severa. En este análisis post-hoc, evaluaron la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) mediante el cuestionario Haemo-QoL, que abarca varios dominios como salud física, estado emocional, vida familiar y escolar. En un total de 68 pacientes pediátricos menores de 12 años con hemofilia A severa que recibieron TAP (Pathfinder 5) se informaron mejoras significativas al final del estudio en la HRQoL con cambios medios de -14,0 en la puntuación total Haemo-QoL respecto al puntaje basal, especialmente en niños de cuatro a siete años, donde tanto ellos como sus padres reportaron mejoras en salud física y relaciones familiares. Los niños de 8 a 11 años también mostraron mejoras, aunque en menor medida con cambios medios de -3,6 en la puntuación total Haemo-QoL, con una notable reducción en las limitaciones físicas relacionadas con su condición. Además, se evaluó la satisfacción con el tratamiento mediante el cuestionario HEMO-SAT, diseñado para medir la percepción de los padres sobre el efecto del tratamiento de sus hijos. Los padres reportaron altos niveles de satisfacción, sobre todo precisaron que el uso de TAP permitió reducir la frecuencia de inyecciones, lo cual facilitó la adherencia al tratamiento y mejoró la calidad de vida en general, tanto por el menor número de hemorragias como por el alivio que representó en la vida cotidiana de los niños y sus familias (Kearney et al., 2019).

Por otro lado, Tiede et al. realizaron un análisis *posthoc* de los ensayos Pathfinder 5 (Meunier et al., 2017) y Pathfinder 2 (Giangrande et al., 2017) a fin de evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de la profilaxis a dosis fija con TAP en pacientes con hemofilia

A severa previamente tratados. Específicamente en el análisis de niños menores de 12 años con hemofilia A severa se sustentaron en la fase principal del Pathfinder 5, en este ensayo los pacientes recibieron una dosis de 60 IU/kg de TAP dos veces por semana, y algunos ajustaron el intervalo de dosis a cada tres días según criterio médico. El recuento de los eventos lo efectuaron al total del periodo, así como, en varias etapas: día 0 al día 400 (68 pacientes), del 400 al 800 (63 pacientes), del 800 al 1200 (63 pacientes), del 1200 al 1600 (63 pacientes) y del 1600 al 2000 (55 pacientes). Así en el caso de sangrado articular y sangrados traumáticos, las tasas anualizadas de sangrado fue 1,0 y 1,5 para la primera etapa, y 0,6 y 1,1 para la segunda etapa; respectivamente. Por su parte, esta tasa fue similar en esas dos etapas (0,8) para los sangrados espontáneos. Al final del periodo de observación, la tasa anualizada de sangrados se estabilizó en niveles bajos, lo que indicaría un buen control de los episodios hemorrágicos. Además, al analizar a los pacientes que recibieron el tratamiento por cinco o más años, observaron que los niveles del factor VIII en sangre se estabilizaron en torno al 4% a partir del tercer año de seguimiento, lo que colocó a los pacientes en un rango de hemofilia leve, lo que muestra una mejoría en la protección a largo plazo. Este control efectivo de los niveles de FVIII y la reducción sostenida de los sangrados sugieren que la profilaxis a dosis fija con TAP podría ser una opción eficaz y segura para el tratamiento en pacientes pediátricos con hemofilia A (Tiede et al., 2022).

La hemofilia A congénita es una enfermedad rara con importante afectación sobre la calidad de vida de los pacientes pediátricos y sus familias, en este dictamen evaluamos la evidencia científica correspondiente a la utilización del TAP en pacientes pediátricos con hemofilia severa o con hemofilia moderada con fenotipo hemorrágico que no responden adecuadamente al tratamiento con factor VIII plasmático. En ese contexto, la evaluación de tecnologías sanitarias para la introducción de turoctocog alfa pegol (TAP) en la población pediátrica en mención resulta compleja con la valoración de múltiples dimensiones que requieren un análisis exhaustivo que incorpore la evidencia científica disponible, así como las características y necesidades específicas de la población objetivo.

Es así como, en la evidencia descrita en el presente dictamen, encontramos tres ETS realizadas en Alemania, Francia y Canadá, en las cuales se ha expresado reticencia con respecto a la financiación de TAP en sus respectivos sistemas de salud. Esta decisión se sustenta principalmente por preocupaciones relacionadas al no poder establecer un beneficio clínico adicional debido a la ausencia de grupo de comparación en la evidencia clínica primaria evaluada. No obstante, estas evaluaciones fueron efectuadas para población adolescente y adulta sin abarcar a pacientes pediátricos menores de 12 años, quienes son precisamente quienes requieren con mayor urgencia alternativas terapéuticas ante la falla del uso del tratamiento estándar en EsSalud. Asimismo, resulta importante precisar que en los sistemas de salud de estos países de altos ingresos se cuenta ya con financiación de factor VIII recombinante de vida media estándar, a diferencia del Seguro Social peruano, donde no se cuenta con dichas alternativas.

En este contexto, es relevante mencionar lo anotado por la GPC para el diagnóstico y tratamiento de la hemofilia en EsSalud. En este documento se proporciona una

recomendación condicional a favor del uso de la profilaxis en pacientes con hemofilia A sin inhibidores, donde se resalta los beneficios del tratamiento profiláctico y la ausencia de daños significativos. No obstante, en la GPC se enfatiza la necesidad de realizar una valoración individualizada del paciente, con la consideración del fenotipo hemorrágico, el estado articular, la farmacocinética, la autoevaluación y preferencias antes de iniciar la profilaxis. Es precisamente que este enfoque personalizado es esencial en la población pediátrica, ya que los niños pueden presentar variaciones significativas en la respuesta al tratamiento y en sus necesidades específicas. Subsecuentemente, tras la valoración de la población diana de la pregunta PICO del presente dictamen habría espacio para la discusión de la utilización de factores recombinantes de vida media extendida.

Adicionalmente, en las GPC incluidas provenientes de diversas organizaciones internacionales, aunque no se enfocan exclusivamente en la población pediátrica, sugieren que la profilaxis regular debe ser el estándar de atención en niños con hemofilia A severa y también en aquellos con hemofilia moderada con fenotipo hemorrágico. En los documentos evaluados se enfatiza la importancia de adaptar el tratamiento a las características individuales de cada paciente y manifiestan la posibilidad de uso del FVME en población pediátrica relacionados no solo al efecto clínico en la reducción de episodios hemorrágicos sino también en lo relacionado a la salud musculoesquelética, la calidad de vida y la adherencia al tratamiento. Más específicamente, al medio de la política de salud y bienestar en los países nórdicos, se recomienda valorar la posibilidad del uso del FVME para reducir la frecuencia de inyecciones, lo que resulta ser particularmente relevante en el caso de los niños, quienes tienden a tener una vida media más corta del factor VIII en los tratamientos de reemplazo. Este aspecto es cardinal, dado que al reducir la carga terapéutica (por una menor frecuencia de inyecciones) podría mejorar la adherencia al tratamiento y, por ende, la calidad de vida de los pacientes pediátricos. La revisión crítica de las GPC destaca la necesidad de una aproximación integral para la población pediátrica, para el caso evaluado, en pacientes que no responden adecuadamente a la terapia con factor plasmático.

La evidencia primaria evaluada se sustenta en el ensayo clínico PATHFINDER 5, aunque diseñado como un estudio sin grupo control - y con problemas metodológicos que en *sensu stricto* lo situarían como evidencia observacional -, aporta información significativa sobre el efecto y la seguridad del TAP en pacientes pediátricos menores de 12 años previamente tratados y sin inhibidores. Este estudio multinacional sobre 68 niños tiene una fase principal que se extiende a casi los cinco años de seguimiento. En este periodo se midieron desenlaces de seguridad y eficacia a corto, mediano y largo plazo; entre ellos la formación de inhibidores contra el factor VIII, la tasa anualizada de sangrado, los eventos adversos, así como, la calidad de vida y satisfacción con el tratamiento. Más allá de las limitaciones, esta información producto de este ensayo y una serie de publicaciones relacionadas, sugieren que el TAP podría mejorar el control de los episodios hemorrágicos, mejorar los niveles de factor VIII sanguíneo y reducir el número de inyecciones, lo que en conjunto podrían tener un impacto significativo que tienen en la calidad de vida de los niños con hemofilia severa.

A este nivel, es importante agregar que la particularidad de la población objetivo en un contexto de recursos limitados, así como, la clasificación de la hemofilia como enfermedad rara podrían justificar el uso de controles intra-sujeto y la consideración de evidencia no controlada para informar la toma de decisiones. Es así como, la mejora en la calidad de vida relacionada con la salud documentada en los pacientes pediátricos tratados con TAP, podría ser un elemento que refuerza la argumentación a favor de su inclusión en los sistemas de salud. En las enfermedades raras se suele plantear una necesidad urgente de reconsiderar las políticas de tratamiento, a fin de garantizar que los pacientes pediátricos tengan acceso a opciones terapéuticas que realmente mejoren su calidad de vida y su bienestar general, así como la de sus familias.

Tras lo expuesto, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) En EsSalud los niños con hemofilia severa y con hemofilia moderada con fenotipo hemorrágico que no responden al tratamiento convencional con factor VIII plasmático se encuentran en un escenario de vacío terapéutico sin opciones de tratamiento, ii) la hemofilia congénita A es una enfermedad rara que deteriora la calidad de vida e incrementa el riesgo de muerte en los pacientes pediátricos, iii) existe evidencia de estudios clínicos de fase 3 de carácter observacional sin grupo de comparación pero con seguimiento homogéneo hasta los 5 años; considerando las limitaciones metodológicas de la evidencia primaria, la evidencia sugiere resultados alentadores respecto al efecto del TAP sobre el desarrollo de anticuerpos inhibidores contra el factor VIII, los episodios de sangrado y el número de episodios experimentados por los pacientes durante el tratamiento profiláctico, además de los reportes en cuanto a la seguridad del TAP, iv) hay recomendaciones provenientes de GPC de instituciones internacionales a favor del uso de FVME cuya calidad metodológica es aceptable; v) el uso de esta tecnología sanitaria podría traducirse en un potencial beneficio clínico para la población objetivo del presente dictamen. No obstante, se requiere un análisis basal previo a su implementación, así como la correspondiente monitorización clínica, de laboratorio y de calidad de vida de los pacientes pediátricos.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de turoctocog alfa pegol como profilaxis en pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia congénita A severa y moderada con fenotipo severo sin inhibidores previamente tratados y que bajo profilaxis con factor plasmático presentan sangrados espontáneos o articulaciones diana por el periodo de 1 año.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baumann, A. (2020). PEGylated biologics in haemophilia treatment: Current understanding of their long-term safety. En *Haemophilia* (Vol. 26, Número 1, pp. e11–e13). <https://doi.org/10.1111/hae.13875>
- Berntorp, E., Fischer, K., Hart, D. P., Mancuso, M. E., Stephensen, D., Shapiro, A. D., & Blanchette, V. (2021). Haemophilia. En *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 7, Número 1, p. 45). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00278-x>
- Berntorp, E., Hermans, C., Solms, A., Poulsen, L., & Mancuso, M. E. (2021). Optimising prophylaxis in haemophilia A: The ups and downs of treatment. En *Blood Reviews* (Vol. 50). <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100852>
- Bertamino, M., Riccardi, F., Banov, L., Svahn, J., & Molinari, A. C. (2017). Hemophilia care in the pediatric age. En *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 6, Número 5). <https://doi.org/10.3390/jcm6050054>
- Carcao, M., van den Berg, H. M., Gouider, E., Khair, K., Baarslag, M. A., Bagley, L., Careta, F. de P., Ljung, R. C. R., Ragni, M. V., Santagostino, E., Pierce, G. F., & Srivastava, A. (2020). Prophylaxis in hemophilia. En *WFH Guidelines for the Management of Hemophilia* (3rd ed., pp. 72–84).
- Chowdary, P. (2020). Extended half-life recombinant products in haemophilia clinical practice – Expectations, opportunities and challenges. *Thrombosis Research*, 196, 609–617. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.12.012>
- Collins, P. W., Young, G., Knobe, K., Karim, F. A., Angchaisuksiri, P., Banner, C., Gürsel, T., Mahlangu, J., Matsushita, T., Mauser-Bunschoten, E. P., Oldenburg, J., Walsh, C. E., & Negrier, C. (2014). Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: A multinational randomized phase 3 trial. *Blood*, 124(26), 3880–3886. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-573055>
- Gater, A., Thomson, T. A., & Strandberg-Larsen, M. (2011). Haemophilia B: Impact on patients and economic burden of disease. *Thrombosis and Haemostasis*, 106(3), 398–404. <https://doi.org/10.1160/TH11-03-0193>
- Giangrande, P., Andreeva, T., Chowdary, P., Ehrenforth, S., Hanabusa, H., Leebeek, F. W. G., Lentz, S. R., Nemes, L., Poulsen, L. H., Santagostino, E., You, C. W., Clausen, W. H. O., Jönsson, P. G., Oldenburg, J., Rothschild, C., Lambert, T., Trossaert, M., Negrier, C., Miesbach, W., ... Shibuya, A. (2017). Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thrombosis and Haemostasis*, 117(2), 252–261. <https://doi.org/10.1160/TH16-06-0444>
- Gupta, N., Benbouzid, A., Belhani, M., El Andaloussi, M., Maani, K., Wali, Y., Benchikh El Fegoun, S., Saad, H. A., & Mahlangu, J. (2019). HAEMOCare: The First International Epidemiological Study Measuring Burden of Hemophilia in Developing

- Countries. *TH Open*, 03(02), e190–e199. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688414>
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). (2019). *EsperoctMC (turoctocog alfa pégol) — Hémophilie A. Avis d'introduction à la Liste des produits du système du sang du Québec*. INESSS.
- Iorio, A., Stonebraker, J. S., Chambost, H., Makris, M., Coffin, D., Herr, C., Germini, F., Stonebraker, J. S., Byams, V., El-Ekiaby, M., Makris, M., O'Hara, J., Chambost, H., Pierce, G. F., & Weill, A. (2019). Establishing the prevalence and prevalence at birth of hemophilia in males a meta-analytic approach using national registries. *Annals of Internal Medicine*, 171(8), 542–546. <https://doi.org/10.7326/M19-1208>
- Ishtaiwi, I. E., Abdelfatah, N. R., Mohammed, M. A., & Elsafy, O. R. (2021). Impact of Hemophilia on Health-Related Quality of Life in Pediatric Population. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 85(1), 3407–3412. <https://doi.org/10.21608/ejhm.2021.199590>
- Jardim, L. L., Chaves, D. G., & Rezende, S. M. (2020). Development of inhibitors in hemophilia A: An illustrated review. En *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* (Vol. 4, Número 5, pp. 752–760). <https://doi.org/10.1002/rth2.12335>
- Kearney, S., Raffini, L. J., Pham, T. P., Lee, X. Y., von Mackensen, S., Landorph, A., Takedani, H., & Oldenburg, J. (2019). Health-related quality-of-life and treatment satisfaction of individuals with hemophilia A treated with turoctocog alfa pegol (N8-GP): A new recombinant extended half-life FVIII. *Patient Preference and Adherence*, 13, 497–513. <https://doi.org/10.2147/PPA.S196103>
- Königs, C., Motwani, J., Jiménez-Yuste, V., & Blatný, J. (2024). Teenagers and Adolescents with Hemophilia—Need for a Specific Approach. En *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 13, Número 17). <https://doi.org/10.3390/jcm13175121>
- Mancuso, M. E. (2024). Factor Replacement Treatment for Hemophilia A: Achievements and Perspectives. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791778>
- Mannucci, P. M. (2020). Benefits and limitations of extended plasma half-life factor VIII products in hemophilia A. En *Expert Opinion on Investigational Drugs* (Vol. 29, Número 3, pp. 303–309). <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1723547>
- Marchesini, E., Morfini, M., & Valentino, L. (2021). Recent advances in the treatment of hemophilia: A review. En *Biologics: Targets and Therapy* (Vol. 15, pp. 221–235). <https://doi.org/10.2147/BTT.S252580>
- Meunier, S., Alamelu, J., Ehrenforth, S., Hanabusa, H., Karim, F. A., Kavakli, K., Khodaie, M., Staber, J., Stasyshyn, O., Yee, D. L., & Rageliene, L. (2017). Safety and efficacy of a glycoPEGylated rFVIII (Turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A. *Thrombosis and Haemostasis*, 117(9), 1705–1713. <https://doi.org/10.1160/TH17-03-0166>

- Nogami, K., & Shima, M. (2015). Phenotypic Heterogeneity of Hemostasis in Severe Hemophilia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 41(8), 826–831. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1395349>
- Nordic Hemophilia Council. (2024). *Hemophilia Guidelines*. <https://guidelines.nordhemophilia.org/hemophilia/>
- Pavlova, A., & Oldenburg, J. (2013). Defining severity of hemophilia: More than factor levels. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 39(7), 702–710. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1354426>
- Perolla, A., & Kalaja, B. (2024). Improving Hemophilia Care in Low- and Middle-Income Countries: Addressing Challenges and Enhancing Quality of Life. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.62817>
- Rayment, R., Chalmers, E., Forsyth, K., Gooding, R., Kelly, A. M., Shapiro, S., Talks, K., Tunstall, O., & Biss, T. (2020). Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. En *British Journal of Haematology* (Vol. 190, Número 5, pp. 684–695). <https://doi.org/10.1111/bjh.16704>
- Rezende, S. M., Neumann, I., Angchaisuksiri, P., Awodu, O., Boban, A., Cuker, A., Curtin, J. A., Fijnvandraat, K., Gouw, S. C., Gualtierotti, R., Makris, M., Nahuelhual, P., O'Connell, N., Saxena, R., Shima, M., Wu, R., & Rosendaal, F. R. (2024). International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 22(9), 2629–2652. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.05.026>
- Rodríguez-Merchán, E. C., & Jiménez-Yuste, V. (2022). Pathophysiology of Hemophilia. En *Advances in Hemophilia Treatment* (pp. 1–9). https://doi.org/10.1007/978-3-030-93990-8_1
- Šaulytė Trakymienė, S., Economou, M., Kenet, G., Landorph, A., Shen, C., & Kearney, S. (2020). Long-term safety and efficacy of N8-GP in previously treated pediatric patients with hemophilia A: Final results from pathfinder5. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(S1), 15–25. <https://doi.org/10.1111/jth.15036>
- Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M., Pipe, S. W., Carcao, M., Mahlangu, J., Ragni, M. V., Windyga, J., Llinás, A., Goddard, N. J., Mohan, R., Poonnoose, P. M., Feldman, B. M., Lewis, S. Z., van den Berg, H. M., & Pierce, G. F. (2020). WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*, 26(S6), 1–158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
- Tiede, A., Brand, B., Fischer, R., Kavakli, K., Lentz, S. R., Matsushita, T., Rea, C., Knobe, K., & Viuff, D. (2013). Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: First-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11(4), 670–678.

<https://doi.org/10.1111/jth.12161>

- Tiede, A., Hampton, K., Jiménez-Yuste, V., Young, G., Benchikh el Fegoun, S., & Chowdary, P. (2022). Post-hoc analysis on the long-term response to fixed-dose prophylaxis with N8-GP in patients with haemophilia A. *Haemophilia*, 28(1), 27–35. <https://doi.org/10.1111/hae.14409>
- Tieu, P., Chan, A., & Matino, D. (2020). Molecular mechanisms of inhibitor development in hemophilia. En *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* (Vol. 11, Número 1). <https://doi.org/10.4084/MJHID.2020.001>
- Torres, L., Peñuela, O., del Rosario Forero, M., Satizabal, J., Salazar, X., Benavides, D., Gamarra, R., Rivera, M., Vizcaya, D., & Franco, J. S. (2023). Quality of life, self-reported outcomes and impact of education among people with moderate and severe hemophilia A: An integrated perspective from a Latin American country. *PLoS ONE*, 18(7 July). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287972>

VIII. ANEXO

ANEXO N.º 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir Turoctocog alfa pegol debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes pediátricos con diagnóstico de hemofilia congénita A severa* o moderada con fenotipo severo** sin inhibidores*** previamente tratados**** y que bajo profilaxis presentan sangrados espontáneos***** o articulaciones diana*****
Grupo etario	Menores de 12 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de hemofilia congénita A severa* o moderada con fenotipo severo** sin inhibidores*** previamente tratados**** y que bajo profilaxis presentan sangrados espontáneos***** o articulaciones diana*****, descrito en la historia clínica. - 0 a menores de 6 años: Previa exposición a factor VIII plasmático (50 exposiciones) 0. - 6 a menores de 12 años: Previa exposición a factor VIII plasmático (150 exposiciones). - Ausencia de inhibidores en los últimos 6 meses. - Reporte de calidad de vida según instrumento estandarizado.
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento utilizando el Anexo N° 7	<ul style="list-style-type: none"> - Reporte de la evolución clínica del paciente en la historia clínica. - Reporte sobre la adherencia del paciente al tratamiento. - Dosaje de inhibidores cada 6 meses a 12 meses. - Reporte de calidad de vida en el 1er año de uso según instrumento estandarizado.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> -Eventos adversos severos. - Aparición de inhibidores.

*Factor de coagulación <1 UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal.

**Factor de coagulación 1-5 UI/dL (0.01 UI/mL) o 1-5% de lo normal con sangrados espontáneos.

*** <0,6 Unidades Bethesda

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 024-DETS-IETSI-2024
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TUROCTOCOG ALFA PEGOL COMO PROFILAXIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE
HEMOFILIA CONGÉNITA SEVERA, SIN INHIBIDORES, PREVIAMENTE TRATADOS, CON FALLA TERAPÉUTICA AL FACTOR VIII
PLASMÁTICO, QUE PRESENTAN SANGRADOS ESPONTÁNEOS O ARTICULACIONES DIANA

**** Más de 50 días de exposición al factor VIII como en niños menores de 6 años y más de 150 días en niños de 6 años a menos de 12 años.

*****Episodios de sangrado no atribuibles a traumas o a cirugías.

***** Una articulación en la que se han presentado tres o más episodios de sangrado en seis meses.

#El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de hematología.

†Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud" §El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.







ANEXO N.º 2: Documentos excluidos y razones de exclusión en la revisión a texto completo.




Autor (año)	Título	Razón de exclusión
Eichler et al. (2023)	Real-World Experience of People with Hemophilia A Receiving Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP): Results from a Patient Experience Survey	Población diferente
Lentz et al. (2022)	Turoctocog alfa pegol (N8-GP) in severe hemophilia A: Long-term safety and efficacy in previously treated patients of all ages in the pathfinder8 study	Población diferente
Matsushita et al. (2020)	An overview of the pathfinder clinical trials program: Long-term efficacy and safety of N8-GP in patients with hemophilia A	Tipo de publicación diferente
Moss et al. (2021)	Measuring factor VIII activity in samples from patients treated with N8-GP; turoctocog alfa pegol) during the pathfinder clinical trials programme	Desenlace diferente
NCT (2016)	A Multi-centre, Comparative, Double Blind, Randomised Cross-over Trial Investigating Single Dose Pharmacokinetics and Safety of Turoctocog Alfa Pegol From the Pivotal Process and Turoctocog Alfa Pegol From the Commercial Process in Patients With Severe Haemophilia A	Desenlace diferente
Tiede et al. (2019)	Efficacy and PK of turoctocog alfa pegol in patients with severe haemophilia A: results from 4 clinical trials	Población diferente

ANEXO N.º 3: Características generales de las GPC seleccionadas y resultados de la valoración con la herramienta AGREE II correspondientes al dominio 3 y 6.

Guía, Año	País o Región	Tipo de metodología	DOMINIO 3 Rigor en la elaboración	DOMINIO 6 Independencia editorial
BSH, 2020	Reino Unido	GRADE	48	12
WFH, 2020	Internacional	NR	33	11
NHC, 2024	Países Nórdicos	NR	30	8
ISTH, 2024	Internacional	GRADE	44	12
BSH: British Society for Haematology; WFH: World Federation of Hemophilia; NHC: Nordic Hemophilia Council; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis.				

ANEXO N.º 4: Herramienta Risk of Bias 2.0 para la evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos controlados aleatorios incluidos.

Estudio ID	Proceso de aleatorización	Desviaciones de las intervenciones previstas	Falta de datos del resultado	Medición del resultado	Selección del resultado comunicado	Global
Meunier 2017						

 Bajo riesgo
 Algunas preocupaciones
 Alto riesgo

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed		Resultado
	Fecha de búsqueda: 22 de agosto de 2024		
Estrategia	#1	(Hemophilia A[Mesh] OR Hemophilia A[tiab] OR Haemophilia A[tiab] OR Classic Hemophilia[tiab] OR Classic Haemophilia[tiab] OR Factor-8 Deficien*[tiab] OR Factor-VIII Deficien*[tiab]) AND (Recombinant Factor VIII N8[Supplementary Concept] OR Recombinant Factor VIII-N8[tiab] OR N8-Recombinant Factor-VIII[tiab] OR N8rFVIII[tiab] OR Turoctocog Alfa[tiab] OR NovoEight[tiab])	104

Tabla 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library		Resultado
	Fecha de búsqueda: 22 de agosto de 2024		
Estrategia	#1	MH Hemophilia A	49
	#2	Hemophilia-A:ti,ab,kw	1329
	#3	Haemophilia-A:ti,ab,kw	1329
	#4	(Classic NEAR/1 Hemophilia):ti,ab,kw	0
	#5	(Classic NEAR/1 Haemophilia):ti,ab,kw	0
	#6	(Factor-8 NEAR/1 Deficien*):ti,ab,kw	1
	#7	(Factor-VIII NEAR/1 Deficien*):ti,ab,kw	45
	#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1369
	#9	(Recombinant-Factor NEAR/1 VIII-N8):ti,ab,kw	3
	#10	(N8 NEAR/4 Factor-VIII):ti,ab,kw	4
	#11	N8r-FVIII:ti,ab,kw	0
	#12	(Turoctocog NEAR/1 Alfa):ti,ab,kw	25
	#13	NovoEight:ti,ab,kw	6
	#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	29
	#15	#8 AND #14	28

Tabla 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 22 de agosto de 2024		
Estrategia	#1	((recombinant factor viii n8) OR (factor viii-n8 recombinante) OR (fator viii-n8 recombinante) OR (n8-recombinant factor-viii) OR (n8 rfviii) OR (turoctocog alfa) OR (novoeight))) AND (db:("LILACS"))	1