



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 041-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TUROCTOCOG ALFA PEGOL COMO PROFILAXIS O CONDICIONAL A SANGRADO EN PACIENTES DE 12 AÑOS A MÁS CON DIAGNÓSTICO DE HEMOFILIA SEVERA O MODERADA CON FENOTIPO HEMORRÁGICO SIN INHIBIDORES PREVIAMENTE TRATADOS Y QUE BAJO PROFILAXIS PRESENTAN SANGRADOS ESPONTÁNEOS Y/O ARTICULACIONES DIANA

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Setiembre, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo – subgerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.
3. Karen Estefany Neira Cruzado – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jamee Guerra Valencia – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLÍNICOS

- Vanessa Hilda Diaz Rada médico especialista en hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati – EsSalud.
- Sebastian Alonso Bedoya Vidal, médico especialista en hematología del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta de la Red Asistencial La Libertad – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor 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 o condicional a sangrado en pacientes de 12 años a más con diagnóstico de hemofilia severa o moderada con fenotipo hemorrágico sin inhibidores previamente tratados con sangrados espontáneos y/o articulaciones diana. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 041-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

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 N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad del turoctocog alfa pegol como profilaxis o condicional a sangrado en pacientes de 12 años a más con diagnóstico de hemofilia severa o moderada con fenotipo hemorrágico sin inhibidores y previamente tratados con sangrados espontáneos o articulaciones diana.

En este contexto, y siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la médica Vanessa Hilda Diaz Rada y el médico Sebastian Alonso Bedoya Vidal, especialistas en hematología del Hospital Edgardo Rebagliati Martins y del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, respectivamente, presentaron al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación de EsSalud (IETSI-EsSalud) la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico biológico turoctocog alfa pegol de 500 UI en forma de polvo disolvente para solución inyectable no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según los especialistas, esta tecnología ofrecería al paciente un beneficio en términos de la reducción de la tasa anual de sangrados, control de hemartrosis, reducción del número de punciones venosas y complicaciones asociadas (ingresos a emergencia), y calidad de vida.

Tras la revisión del expediente de solicitud y con el propósito de precisar los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador y desenlaces), se llevó a cabo una reunión técnica entre la médico Gloria Chumpitaz Anchiraico y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. Como resultado, se definió la siguiente pregunta PICO final:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes de 12 años a más con diagnóstico de hemofilia congénita A severa ¹ o moderada con fenotipo hemorrágico ² sin inhibidores ³ previamente tratados ⁴ y que bajo profilaxis presentan sangrados espontáneos ^{5,7} y/o articulaciones diana ⁶
Intervención	Turoctocog alfa pegol (profilaxis y condicional a sangrado)
Comparador	Mejor terapia de soporte (continuar con factor VIII plasmático)
Desenlaces	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.
--	---

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

² Factor de coagulación 1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) o 1%-5% de lo normal.

³ Sin antecedentes de inhibidores.

⁴ Más de 150 días de exposición a factor VIII plasmático.

⁵ Mantienen valores de factor de coagulación <1UI/dL (<0.01 UI/mL) o <1% de lo normal.

⁶ Episodios de sangrado no atribuibles a traumas o a cirugías.

⁷ Que se han presentado tres o más episodios de sangrado en seis meses.

II. ASPECTOS GENERALES

La hemofilia A es un trastorno hemorrágico raro¹ hereditario recesivo ligado al cromosoma X, caracterizado por una deficiencia en el factor de coagulación VIII (FVIII) que conlleva episodios de sangrado recurrentes, especialmente en articulaciones y tejidos blandos (Berntorp et al., 2021; Sarmiento Doncel et al., 2023). Aunque la hemofilia A se diagnostica típicamente en la infancia debido a sangrados severos o prolongados tras procedimientos menores, su impacto persiste en la etapa de la adolescencia y adultez con episodios hemorrágicos que afectan significativamente su calidad de vida (Königs et al., 2024; M. Witkop et al., 2015). La Federación Mundial de Hemofilia estima que, en el Perú, hasta el año 2023, la prevalencia hemofilia A, B y de tipo desconocido fue de 3.31 casos por cada 100,000 pacientes (WFH 2024). Del total de casos de hemofilia, el 85.0 % correspondió a hemofilia A, de los cuales el 66.0 % fueron casos severos, 20.0% moderados y 13.0 % leves (WFH 2024).

La gravedad de la hemofilia A se clasifica según la actividad residual del factor VIII en: severa (< 1 %), moderada (1-5 %) y leve (6 - 40 %) (Bhatnagar y Hall 2018). La forma severa representa aproximadamente el 50 % de los casos y suele diagnosticarse en los primeros años de vida debido a hemorragias espontáneas recurrentes, especialmente en articulaciones y tejidos blandos. En contraste, las formas moderadas y leves pueden pasar desapercibidas hasta eventos como cirugías o traumatismos (Carcao 2012). Tanto la hemofilia A severa como la moderada se asocian con complicaciones clínicas relevantes, entre ellas un mayor riesgo de hemorragias espontáneas, artropatía hemofílica crónica y la formación de inhibidores neutralizantes del FVIII, los cuales dificultan el tratamiento (Azhar et al., 2021).

El manejo eficiente de la hemofilia A es esencial para evitar hemorragias innecesarias y secuelas a largo plazo; y se basa en dos estrategias: tratar los sangrados (tratamiento a demanda) y prevenir los sangrados (profilaxis) (Mehta y Reddivari 2025). El estándar de

¹ Código ORPHA:169802

cuidado incluye el reemplazo del factor VIII para compensar su deficiencia. Este puede administrarse mediante la infusión de concentrados de factores de coagulación derivados del plasma (FVIII plasmático), o de concentrados de factores de coagulación recombinantes (FVIII recombinante), con el fin de prevenir o controlar los episodios hemorrágicos (Sarmiento Doncel et al., 2023).

En los últimos años, se han desarrollado los FVIII recombinantes de vida media extendida, los cuales mantienen los niveles de FVIII durante más tiempo, ofreciendo efectos terapéuticos más duraderos. Estos productos reducen la frecuencia de las inyecciones y de los episodios hemorrágicos, incluso a nivel articular (Abdelgawad et al., 2024). Asimismo, la menor frecuencia de administración podría favorecer la adherencia al tratamiento, particularmente en adolescentes y adultos jóvenes (Marchesini et al., 2021). Entre estos, el turoctocog alfa pegol es un FVIII recombinante de vida media extendida desarrollado mediante la tecnología del ácido desoxirribonucleico recombinante en una línea celular (FDA 2024). Este producto corresponde a un conjugado de una molécula de polietilenglicol unida a una región específica de la proteína factor VIII (DIGEMID 2024); modificación que prolonga su vida media en circulación al reducir su depuración, sin afectar su funcionalidad hemostática.

En el contexto de EsSalud, los pacientes adolescentes y adultos con diagnóstico de hemofilia A severa o moderada con fenotipo hemorrágico y sin inhibidores tienen disponible el uso del FVIII plasmático. No obstante, los médicos especialistas de EsSalud sugieren que el uso de un FVIII recombinante como turoctocog alfa pegol representa una alternativa terapéutica que podría mejorar la eficacia, seguridad, desarrollo de inhibidores, calidad de vida y adherencia al tratamiento en pacientes con persistencia de sangrado espontáneo a pesar de la profilaxis con un FVIII plasmático.

Turoctocog alfa pegol cuenta con autorización de comercialización por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, *por sus siglas en inglés*) y de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, *por sus siglas en inglés*) desde el 2019, para el tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A (EMA 2024; FDA 2024). La FDA especifica que turoctocog alfa pegol puede ser usado para el tratamiento a demanda y control de hemorragias, el manejo perioperatorio de hemorragias, y la profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de hemorragias (FDA 2024).

En el Perú, turoctocog alfa pegol cuenta con dos registros sanitarios otorgados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo la denominación de ESPEROCT[®], descritos en la Tabla 2. Turoctocog alfa pegol se encuentra indicado para el tratamiento y la profilaxis de hemorragias en pacientes pediátricos y adultos con hemofilia A (DIGEMID 2024). La posología de turoctocog alfa pegol como profilaxis en pacientes de 12 años a más es de una dosis inicial recomendada de 50 UI/kg de peso corporal cada 4 días por vía endovenosa, con posibilidad de ajuste a 50 UI/kg cada 3 o 4

días, o bien a 75 UI/kg una vez por semana, en función de la respuesta clínica del paciente (DIGEMID 2024). Por otro lado, la posología de turoctocog alfa pegol para tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos establece que la dosis requerida debe calcularse mediante la siguiente fórmula: Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0.5 (UI/kg por UI/dl) (DIGEMID 2024).

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

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Fecha de vigencia	Presentación	Costo unitario (S)†	Costo de tratamiento (S)‡
ESPEROC® 500 UI	BE01292	NOVO NORDISK PERU S.A.C.	30/03/2028	Polvo y disolvente para solución inyectable	583.33	125,999.28
ESPEROC® 1000 UI	BE01293	NOVO NORDISK PERU S.A.C.	30/03/2028	Polvo y disolvente para solución inyectable	1,166.7	126,003.6

† Obtenido del sistema informático SAP R/3-EsSalud. Fecha de compra: 30 de junio del 2025.

‡ Considerando un esquema profiláctico de 75 UI/kg una vez por semana durante 6 meses para un paciente de 16 años con peso de 60 kg.

En ese sentido, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad del turoctocog alfa pegol, utilizado como profilaxis o condicional a sangrado, en pacientes de 12 años a más con diagnóstico de hemofilia A severa o moderada con fenotipo hemorrágico, sin inhibidores, previamente tratados con factor VIII plasmático, y que bajo profilaxis con factor VIII plasmático presentan sangrados espontáneos y/o articulaciones diana.

III. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS). Además, se realizó una búsqueda manual en las páginas web pertenecientes a grupos internacionales y nacionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), *New Zealand Guidelines Group* (NZGG), *Haute Autorité de Santé* (HAS), *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER),

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), Canadian Medical Association (CMA), American College of Physicians (ACP), Clinical Practice Guidelines, Registered Nurses Association of Ontario (RNAO), Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), World Federation of Hemophilia (WFH), Nordic Hemophilia Council (NHC) y la International HTA Database, y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las bases *The Guidelines International Network (GIN)* y el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del *National Institutes of Health (NIH)* para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.

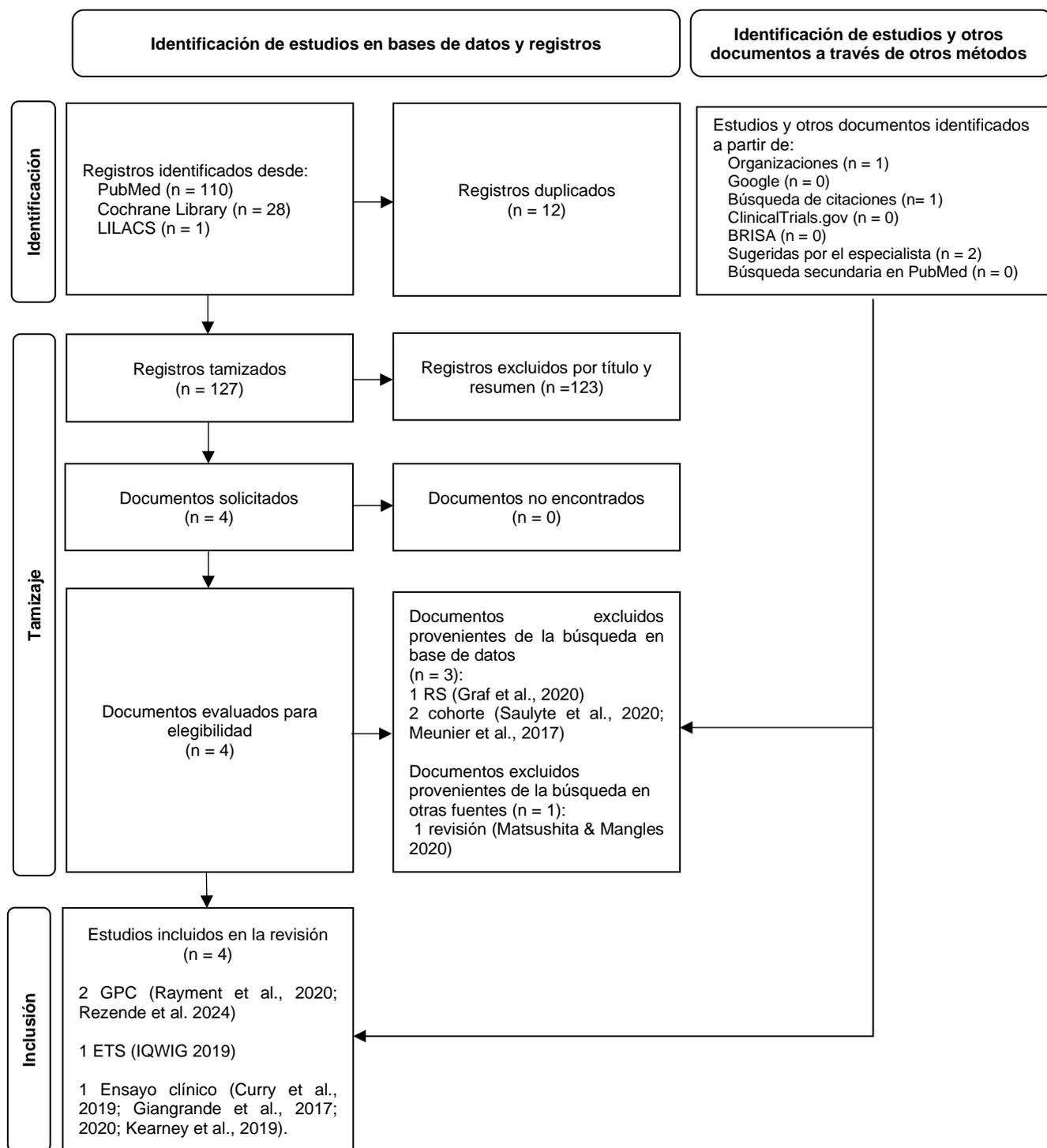
De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se detallan en las Tablas 1, 2 y 3 del material suplementario.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos en el presente dictamen se emplearon distintas herramientas, seleccionadas según el tipo de documento. Para las GPC se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II)*; para las RS, la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)*; y para los ECA, la herramienta *Risk of Bias (RoB)* de *Cochrane*. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de las fuentes de evidencia encontradas.



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EO: estudio observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; 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 dos GPC desarrolladas por la *British Society for Haematology* (BSH) (Rayment et al., 2020), y la *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) (Rezende et al., 2024); y una ETS elaborada por IQWiG (IQWiG 2019). En la búsqueda bibliográfica no se identificó evidencia proveniente de ECA ni RS con o sin MA que evalúe el uso de turoctocog alfa pegol, como profilaxis o condicional a sangrado, en comparación con la mejor terapia de soporte (continuar con factor VIII plasmático) en pacientes mayores de 12 años con diagnóstico de hemofilia A severa o moderada con fenotipo hemorrágico sin inhibidores, previamente tratados con factor VIII plasmático, y que bajo profilaxis con factor VIII plasmático presentan sangrados espontáneos y/o articulaciones diana. Por lo que, se incluyó el ensayo clínico (EC) no aleatorizado, sin grupo de control, y pivotal de turoctocog alfa pegol en pacientes mayores de 12 años con hemofilia A severa que habían recibido tratamiento previo con FVIII, denominado PATHFINDER 2 (Curry et al., 2019; Giangrande et al., 2017; 2020; Kearney et al., 2019).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La guía de la BSH, publicada en 2020 y revisada en 2021, recomienda que se puede realizar el cambio entre productos de reemplazo de factores en pacientes (sin especificar grupo etario) que cuenten con más de 150 días de exposición y sin inhibidores previos (Rayment et al., 2020). La recomendación se realizó con un nivel de evidencia bajo (nivel C²) pero con el más alto nivel de fuerza de recomendación (nivel: 1³). Dentro de la evidencia analizada por los autores de la guía, el único estudio que evaluó el uso de turoctocog alfa pegol en pacientes con hemofilia A fue el ensayo clínico PATHFINDER 2, de fase 3, no aleatorizado y de etiqueta abierta (Giangrande et al., 2017). Respecto al análisis de la calidad metodológica, se observó que, según el proceso de actualización descrito en la propia guía, esta debió ser actualizada en 2024. En un documento anexo a la guía se señala que cada tres años se debe volver a revisar la nueva evidencia⁴ y, en caso no identifique nueva evidencia substancial, se notificará en la página web. Sin embargo, en la página web únicamente se consigna que la última revisión se realizó en 2021. En cuanto a la independencia editorial, se identificó que una de las nueve autoras de la guía declaró haber recibido honorarios por asesoramiento, becas educativas y conferencias de la empresa Novo Nordisk, fabricante de turoctocog alfa pegol.

La GPC de la ISTH, publicada el 2024, sugiere la profilaxis con concentrados del FVIII recombinante de vida media estandar o de vida media extendida en pacientes con hemofilia A severa o moderadamente severa sin inhibidores (Rezende et al., 2024). La

² Nivel bajo, es probable que investigaciones posteriores tengan un impacto importante en nuestra confianza en el efecto estimado y es muy probable que el estimado cambie.

³ Recomendaciones fuertes se realizaron solo si los médicos estaban seguros de que los beneficios superaban o no los riesgos y las cargas.

⁴ <https://b-s-h.org.uk/media/16732/bsh-guidance-development-process-dec-5-18.pdf>

recomendación se basó en evidencia de muy baja certeza⁵ y fue de nivel condicional⁶. La recomendación se sustentó en una comparación indirecta entre el uso de FVIII recombinantes de vida media extendida versus de vida media estándar, con evidencia proveniente de cuatro estudios (n = 360) (Kavakli et al., 2015; Manco-Johnson et al., 2013; 2007; Mahlangu et al., 2014). La comparación indirecta mostró que la diferencia promedio estandarizada de la tasa anualizada de sangrado (TAS) fue 1.81 y, a juicio del panel elaborador de la GPC, sugirió que los concentrados del FVIII recombinantes estándar y de vida media extendida eran opciones efectivas. Dentro de las razones tomadas en cuenta por los autores para emitir la recomendación señalan que, i) los pacientes y los cuidadores podrían valorar más la reducción de los eventos de sangrado que los potenciales eventos adversos (EA) de la profilaxis (Carroll et al., 2019; Soucie et al., 2017); y ii) datos de estudios observacionales sugieren que la adherencia a la profilaxis es de 80 a 90 % en países con altos ingresos; mientras que, en países con ingresos bajos o medios los rangos van de 50 % a 66 %; y que los siguientes grupos tienen un menor acceso a la profilaxis: personas con nivel educativo bajo, mayores de 18 años, con cobertura insuficiente del seguro, personas que viven en áreas remotas, personas no-blancas y mujeres con hemofilia (Lambert et al., 2021; M. L. Witkop et al., 2016; Cheung et al., 2022; Hoefnagels et al., 2021; Miesbach y Kalnins 2016; Lane et al., 2016; McLaughlin et al., 2014). Adicionalmente, los autores señalan que los concentrados de FVIII recombinantes de vida media extendida pueden ofrecer una menor carga de tratamiento para los pacientes, en la medida que requieren un menor número de inyecciones y permiten alcanzar niveles más elevados del FVIII. Asimismo, indican que esta recomendación puede ser aplicable a pacientes con hemofilia A y fenotipo de sangrado severo, incluso si presentan niveles plasmáticos de FVIII ≥ 2 IU/dL.

En el análisis de la calidad metodológica de la guía se advierte que los autores no explicitan cómo realizaron la comparación indirecta entre el uso de FVIII recombinantes de vida media extendida versus de vida media estándar. Esta omisión resulta relevante, dado que entre los cuatro estudios empleados para realizar dicha recomendación se identifican diferencias en los rangos de edad de los participantes y que, en el único que estudio que evaluó un FVIII de vida media extendida (Mahlangu et al., 2014), no se precisa de cuál de los dos brazos de profilaxis se tomaron los datos utilizados para la comparación indirecta. Esto genera incertidumbre sobre la certeza del estimado reportado. Asimismo, se identificó que el procedimiento de actualización no se encuentra descrito de manera detallada. Respecto a la independencia editorial, se identificó que ocho autores declararon vínculos con la empresa Novo Nordisk, fabricante de turoctocog alfa pegol, a través de honorarios por asesoramiento, becas educativas y participación en conferencias.

⁵ La evidencia es muy limitada o inexistente, lo que dificulta evaluar los beneficios o daños de una intervención y las conclusiones son muy inciertas.

⁶ Diferentes opciones serán apropiadas para cada paciente, y los profesionales clínicos deben ayudar a cada paciente a tomar una decisión de tratamiento acorde con sus valores y preferencias. Las herramientas de ayuda para la toma de decisiones pueden ser útiles para ayudar a las personas a tomar decisiones acordes con sus riesgos, valores y preferencias individuales.

La ETS de IQWIG concluye que no puede establecerse la existencia de un beneficio adicional de turoctocog alfa pegol en comparación con la terapia de comparación adecuada (IQWIG 2019). En esta ETS se evaluó el beneficio añadido de turoctocog alfa pegol en comparación con los productos de FVIII derivado de plasma humano o recombinante (que fueron considerados como la terapia de comparación adecuada) para el tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes mayores de 12 años con hemofilia A congénita. La ETS indica que, en la búsqueda de evidencia por parte del fabricante, no se encontraron estudios aleatorizados o no aleatorizados que evaluaran turoctocog alfa pegol en comparación con la terapia de comparación adecuada. A pesar de ello, la entidad solicitante incluyó los resultados de los estudios no comparativos de fase 3, de etiqueta abierta y sin grupo control, denominados PATHFINDER 2 y PATHFINDER 3, que evaluaron pacientes de 12 años a más con hemofilia A severa pretratados, y que pasaron por una cirugía mayor, respectivamente. No obstante, el IQWIG consideró que dichos estudios no proporcionaban información adecuada para determinar el beneficio adicional de turoctocog alfa pegol frente a la terapia de comparación adecuada, debido a que fueron estudios no controlados.

El EC PATHFINDER 2⁷ fue de fase 3, multicéntrico⁸, de etiqueta abierta, y tuvo el objetivo de evaluar la seguridad, farmacocinética y la eficacia clínica de turoctocog alfa pegol usado para la profilaxis y el tratamiento del sangrado (denominado “a demanda”) en pacientes adolescentes y adultos (edad mayor o igual a 12 años) con hemofilia A severa, previamente tratados con cualquier producto de FVIII⁹ (tiempo de exposición previo \geq 150 días) y sin inhibidores. El protocolo de PATHFINDER 2 inicialmente comprendía una parte principal¹⁰, pero, en una enmienda realizada en el 2013 se adicionó un periodo de extensión al estudio, previamente denominado PATHFINDER 4. Así, el EC PATHFINDER 2 terminó comprendiendo tres partes: la fase principal (no aleatorizada), la fase de extensión parte 1 (aleatorizada), y la fase de extensión parte 2 (no aleatorizada). La duración estimada del estudio fue de 6.6 años.

El EC PATHFINDER 2 tuvo dos desenlaces co-primarios: la incidencia de inhibidores de FVIII \geq 0.6 BU¹¹, y la TAS en pacientes bajo tratamiento profiláctico. Dentro de los desenlaces secundarios se analizó el efecto hemostático de turoctocog alfa pegol en pacientes bajo tratamiento de sangrados (desenlace secundario de eficacia confirmatorio). Este desenlace fue evaluado por el paciente o su cuidador en una escala de 4 puntos para

⁷ ClinicalTrials.gov ID NCT01480180

⁸ Norte América, Croacia, Dinamarca, Francia, Alemania, Hungría, Italia, Países Bajos, Noruega, Rusia, España, Suecia, Suiza y el Reino Unido, Australia, Brasil, Israel, Japón, República de Corea, Malasia, Taiwán y Turquía.

⁹ La profilaxis, la prevención, el tratamiento a demanda y el tratamiento durante la cirugía se consideran días de exposición.

¹⁰ Disponible en: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/80/NCT01480180/Prot_000.pdf

¹¹ Medida en unidades de Bethesda (BU)

respuesta hemostática¹² (excelente, buena, moderada o ninguna). En el protocolo se señala que, para evitar significancias espurias, este desenlace solo se analizó como desenlace secundario confirmatorio si los análisis de los desenlaces co-primarios fueron positivos y que, en caso contrario, solo se analizaría como criterio de valoración secundario de apoyo.

Otro desenlace secundario fue la calidad vida que se analizó en pacientes de 12 a 16 años con los siguientes instrumentos: EQ-5D¹³ (mayor o igual a 13 años), *haemophilia-quality of life*¹⁴ (HAEMO-QoL II de 8 a 12 años, HAEMO-QoL III de 13 a 16 años), *haemophilia-satisfaction*¹⁵ (HEMO-SatP, 13 a 16 años); y en pacientes de 17 años a más con: HAEM-A-QoL, HEMO-SatA, EQ-5D 5D (mayor o igual a 13 años). En relación con el perfil de seguridad, evaluaron el reporte de eventos adversos serios (EAS), mortalidad y EA.

El cálculo del tamaño de muestra del EC PATHFINDER 2 se realizó tomando en cuenta los dos desenlaces co-primarios. Para el primer desenlace co-primario de incidencia de inhibidores, en el protocolo se indica que, debido a que la hemofilia es una enfermedad rara, un tamaño de muestra de 105 pacientes tratados con una exposición mínima de 50 días permitiría una evaluación razonable de la incidencia de inhibidores. Para este desenlace se consideró que el límite superior de intervalo de confianza (IC) para la tasa de inhibidores sería inferior al 6.8 %. Al respecto, los autores consideraron que, en la práctica, esto sucedería si se observan 2 o menos inhibidores en los 105 pacientes planificados con 50 días de exposición (3 o menos si el ensayo finalizaba con 127 pacientes con 50 días de exposición). Consideraron que si la tasa real de inhibidores de turoctocog alfa pegol era del 0.5 %, la potencia de alcanzar un máximo de 2 inhibidores entre los 132 pacientes incluidos en el ensayo era del 97 %¹⁶. Por otro lado, para el cálculo del tamaño de muestra del segundo desenlace co-primario, esto es la TAS, los autores indican que, debido a que se tomarían en cuenta todos los datos del periodo de profilaxis, establecieron que en

¹² Las definiciones de la respuesta hemostática fueron las siguientes: Excelente: alivio repentino del dolor y/o mejoría inequívoca de los signos objetivos de sangrado en ~8 h después de una sola inyección; Buena: alivio definitivo del dolor y/o mejoría de los signos de sangrado en ~8 h después de una inyección, pero posiblemente requiriendo más de una inyección para su resolución completa; Moderada: efecto beneficioso probable o leve en ~8 h después de la primera inyección; generalmente requiriendo más de una inyección; Ninguna: sin mejoría o empeoramiento de los síntomas. Las respuestas excelentes y buenas se consideraron éxito, mientras que las moderadas y ninguna se consideraron fracaso.

¹³ Instrumento genérico y estandarizado elaborado para describir y valorar la calidad de vida relacionada con la salud. El instrumento EQ-5D consta de 2 partes: el sistema descriptivo EQ-5D y la Escala Visual Analógica (EVA). El sistema descriptivo EQ-5D comprende 5 dimensiones: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor / malestar y ansiedad / depresión. En la EVA el individuo puntúa su salud entre dos extremos, 0 y 100, peor y mejor estado de salud imaginables. El EQ-5D está disponible en dos versiones para adultos, con 3 niveles y 5 niveles de opciones de respuesta, EQ-5D-3L y EQ-5D-5L.

¹⁴ Evalúa la calidad de vida en niños y adolescentes con hemofilia. El Haemo-QoL II (8-12 años) consta de 64 ítems que abarcan 10 dominios, el Haemo-QoL III (13-16 años) consta de 77 ítems que abarcan 12 dominios, y el HAEMO-QoL (≥ 17 años) consta de 46 ítems que abarcan 10 dominios. Hay disponible una versión para niños y una versión para padres. Al utilizar escalas transformadas de 0 a 100, las puntuaciones altas (cercas a 100) indican una calificación baja de la calidad de vida.

¹⁵ Instrumento diseñado específicamente para evaluar la satisfacción del tratamiento en pacientes con hemofilia. El Hemo-SatA (≥ 17 años) consta de 34 ítems que abarcan seis dominios. El Hemo-SatP (versión para padres de niños con hemofilia menores de 17 años) mide la satisfacción con el tratamiento de su hijo e incluye los mismos ítems y dominios que el Hemo-Sat, pero con un ítem adicional en el dominio de "facilidad y conveniencia". La puntuación de cada dominio varía de 0 a 100, y las puntuaciones más bajas indican un mayor nivel de satisfacción del tratamiento.

¹⁶ Disponible en: https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/80/NCT01480180/Prot_000.pdf

promedio se esperaba que este periodo dure aproximadamente 12 meses por paciente (aproximadamente 7 meses para los últimos pacientes reclutados y aproximadamente 17-19 meses para los primeros). Los autores establecieron que existiría un efecto profiláctico si el límite superior del IC 97.5 % para la TAS era < 8.5 , y asumieron que la TAS efectiva para el cálculo de la potencia sería de 7.0 y una sobre dispersión de 5 (varianza de 35)¹⁶. Con estos valores, los autores estimaron que 120 pacientes ingresados en profilaxis alcanzarían una potencia del 79 %, empleando el modelo de regresión de Poisson que permite la sobre dispersión (utilizando la prueba de chi-cuadrado de Pearson dividida entre los grados de libertad) y el logaritmo del tiempo de observación, con una aproximación a la distribución normal. Adicionalmente, los autores señalan que, debido a que el cálculo de potencia es sensible a la sobre dispersión, se realizó un análisis provisional para evaluar esta cuando se habían reclutado aproximadamente 90 pacientes; si la sobre dispersión estimada para el estudio completo era superior a 6, el tamaño de la muestra se ajustaría hasta 160 pacientes en profilaxis para garantizar que la potencia se mantenga (análisis interino). De esta forma, con una potencia del 97 % para el desenlace primario co-primario de incidencia de inhibidores y del 79 % para el desenlace primario co-primario de TAS, se esperaba que la potencia combinada del estudio con el tamaño de muestra dado sea de aproximadamente del 76 %.

El análisis estadístico se realizó con los datos de todos los pacientes expuestos a turoctocog alfa pegol. Todos los análisis estadísticos se realizaron en Novo Nordisk. Para el cálculo de la tasa de inhibidores, el numerador incluyó a todos los pacientes con inhibidores; mientras que el denominador incluyó a todos los pacientes con un mínimo de 50 días de exposición o inhibidores. Para el análisis del desarrollo de inhibidores, se consideró como seguridad adecuada cuando el límite superior del IC 97.5 % fue < 6.8 %. En relación con la TAS¹⁷, se consideró como efecto profiláctico exitoso a una TAS estimada que fuera estadísticamente significativa inferior a 8.5. Este desenlace co-primario se analizó mediante un modelo de regresión de Poisson sobre el número de sangrados por paciente, considerando la sobre dispersión (utilizando la prueba de Chi-cuadrado de Pearson dividida entre los grados de libertad [es decir, Escala = Pscale en SAS]) y utilizando el logaritmo de la duración de la observación planificada como compensación, lo que permite diferentes duraciones del tratamiento entre pacientes.

Se utilizaron dos modelos para estimar la TAS: i) TAS imputada, en la que se imputó datos para 24 pacientes con < 1 mes de exposición, y, en quienes se retiraron después de un mes de exposición, se utilizó la última observación disponible (LOCF¹⁸) y se imputó el número de sangrados hasta el tiempo de exposición esperado. La TAS imputada fue el análisis principal preespecificado para este desenlace; ii) TAS observada, en la que solo se consideraron los sangrados observados y la compensación fue la duración real de la

¹⁷ Se calcula dividiendo el número total de episodios de sangrado por el número total de días del período de observación y luego multiplicando por 365.25.

¹⁸ Método estadístico que consiste en reemplazar los valores faltantes con el último valor observado para ese sujeto.

observación como análisis de sensibilidad. Además, la mediana y el rango intercuartílico (RIC) de la TAS se presentaron como estadísticos descriptivos. En el protocolo se describen tres análisis de sensibilidad realizados para los desenlaces co-primarios: análisis sin imputación para cualquier caso de participantes que se retiraran del estudio, análisis usando el método de LOCF sin imputación de retiros ocurridos durante el primer mes, y análisis de imputación en quienes se retiraron anticipadamente usando una tasa mínima de 24 sangrados al año o la tasa observada si esta era mayor a 24.

En relación con el análisis estadístico del desenlace secundario de eficacia confirmatorio se señala que, el efecto hemostático de turoctocog alfa pegol utilizado para el tratamiento de hemorragias se analizó mediante un modelo de regresión logística utilizando el modelo lineal generalizado (GENMOD) en SAS. En este modelo, se tuvo en cuenta la correlación intrapaciente mediante un enfoque de ecuaciones de estimación generalizadas con una matriz de correlación de trabajo con una estructura de simetría compuesta. Se consideró que la eficacia sería adecuada si el límite de confianza inferior y unilateral del 97.5 % para la tasa de éxito, era superior al 65.0 %. Los éxitos observados representaron la proporción de éxito notificado. En el protocolo se describen tres análisis de sensibilidad realizados para este desenlace: análisis con solo las respuestas observadas (excluyendo las observaciones faltantes), análisis con las respuestas hemostáticas faltantes imputadas en función del número de infusiones utilizadas, y, análisis con las respuestas hemostáticas faltantes imputadas en función a las respuestas registradas por los pacientes en otros episodios de sangrado.

En la fase principal (no aleatorizada) del estudio PATHFINDER 2 se examinó la eficacia y seguridad de turoctocog alfa pegol a dosis de 50 UI/Kg en esquema de aplicación cada 4 días como profilaxis, y sus resultados se presentan en la publicación de Giangrande et al., 2017 (Giangrande et al., 2017). En esta parte se analizaron un total de 186 pacientes de sexo masculino (161 adultos y 25 adolescentes), de entre 12 y 66 años de edad, con diagnóstico de hemofilia A severa congénita (actividad del FVIII < 1 %, de acuerdo a sus registros médicos) y que habían sido expuestos (≥ 150 días) a cualquier producto de FVIII. De estos pacientes, 175 recibieron tratamiento profiláctico y 12 recibieron tratamiento a demanda con turoctocog alfa pegol. Los pacientes en el grupo de profilaxis recibieron un solo bolo de turoctocog alfa pegol a dosis de 50 UI/kg cada 4 días (dos dosis a la semana fueron permitidas a discreción del investigador). Dosis adicionales de turoctocog alfa pegol fueron administradas si los pacientes experimentaban episodios de sangrado que requerían tratamiento o en casos de cirugías menores. El grupo de tratamiento a demanda se incluyó para cumplir con un requisito regulatorio que requería demostrar que turoctocog alfa pegol puede detener un episodio de sangrado. En la publicación se señala que, todos los pacientes tuvieron al menos 50 días de exposición a turoctocog alfa pegol. El periodo de seguimiento en la parte principal (no aleatorizada) fue de un máximo de 19 meses.

Durante esta fase, un paciente adulto del grupo de tratamiento a demanda pasó al grupo de profilaxis; por lo que, sus datos se tomaron en cuenta en ambos grupos de estudio. En

total 19 pacientes se retiraron del estudio, ninguno debido a EA. En el grupo de profilaxis, el 10.3 % (18/175) se retiró del estudio por la ineficacia del tratamiento (0.6 % [1/18]), incumplimiento (1.7 % [3/18]), criterios previamente establecidos para retiro¹⁹ (5.7 % [10/18]) y otras razones (2.3 % [4/18]). En el grupo de tratamiento a demanda el 8.3 % (1/12) se retiró del estudio debido a incumplimiento. La duración promedio del tratamiento con turoctocog alfa pegol (mínima a máxima) fue de 299 (5 a 593) días en el grupo de profilaxis y de 487 (127 a 645) días en el grupo de tratamiento a demanda, lo que correspondió a un total de 159 pacientes-año en el EC con un total de 14,114 días de exposición a turoctocog alfa pegol.

Entre las características basales de los 186 pacientes de la fase principal el promedio y la desviación estándar (DE) de la edad fue de 30.6 (12.5) en el grupo de profilaxis y de 39.8 (13.9) en el grupo de tratamiento a demanda. Todos los pacientes en el grupo de tratamiento a demanda fueron adultos; en cambio, en el grupo de profilaxis 25 fueron adolescentes y 150 fueron adultos. En el grupo de profilaxis, el 85.1 % (149/175) había recibido previamente profilaxis y el 14.9 % (26/175) había recibido tratamiento a demanda con cualquier tipo de FVIII. En cambio, en el grupo de tratamiento a demanda, el 100.0 % (12/12) había recibido previamente tratamiento a demanda. En el grupo de profilaxis, el 96.0 % (24/25) de los adolescentes y el 83.0 % (125/150) de los adultos había recibido previamente tratamiento profiláctico previo. Este tratamiento previo profiláctico se dio con un FVIII recombinante en el 96.0 % (23/25) de los pacientes adolescentes y en el 90.0 % (113/125) de los adultos; mientras que, el FVIII derivado de plasma fue usado en el 4.0 % (1/25) un paciente adolescente y en el 10.0 % (12/150) de los pacientes adultos. Entre los pacientes del grupo profilaxis, la mediana y RIC de la TAS fue de 2.0 (1.0 a 8.0) en quienes habían recibido previamente profilaxis al menos 12 meses antes del ensayo, y de 19.5 (10.5 a 48.0) en los que previo al EC habían recibido tratamiento a demanda. En el grupo de tratamiento a demanda, la TAS al inicio del estudio fue de 36.0 (24.0–76.0). El 6.5 % (7/175) y el 25.0 % (2/12) dieron positivo para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El 57.2 % (99/175) y el 72.7 % (8/12) dieron positivo para el virus de la hepatitis C en los grupos de profilaxis y de tratamiento a demanda, respetivamente.

En la fase de extensión parte 1 (aleatorizada) del EC PATHFINDER 2 se evaluó la seguridad y eficacia de turoctocog alfa pegol como profilaxis a las dosis de 50 UI/Kg cada 4 días o 75 UI/Kg cada 7 días, y como tratamiento de sangrado. Sus resultados se presentan en la publicación de Curry et al., 2019 (Curry et al., 2019).

¹⁹ El protocolo indica que los criterios de retiros se constituían cuando se cumpliera cualquiera de las siguientes: i) No se logra la hemostasia con turoctocog alfa pegol (el sangrado no puede ser controlado después de 48 horas utilizando dosis adecuadas de turoctocog alfa pegol); ii) Inhibidor del FVIII (≥ 0.6 BU/mL); iii) Alergia o anafilaxia al producto en investigación; iv) Uso de factores de coagulación: productos que contienen FVIII, FIX y FVII distintos de turoctocog alfa pegol, así como otros productos con FVIII como plasma fresco congelado o crioprecipitado; v) Incapacidad o falta de disposición para cumplir con los procedimientos del ensayo.

De los pacientes que participaron en la fase principal, 143 pacientes del grupo de profilaxis entraron a la extensión parte 1. De ellos, 55 fueron aleatorizados y 88 fueron no aleatorizados. La aleatorización (2:1) se realizó, mediante un sistema interactivo de respuesta de voz/web, para recibir turoctocog alfa pegol como profilaxis a dosis de 50 UI/Kg cada 4 días ($n = 17$) o 75 UI/Kg cada 7 días ($n = 38$) por 24 semanas. Los pacientes debían presentar de ≤ 2 episodios de sangrado durante los últimos seis meses antes del inicio de la fase de extensión para poder ser aleatorizados. Por otro lado, los 88 pacientes no aleatorizados fueron aquellos que presentaban ≥ 3 episodios hemorrágicos en los últimos 6 meses antes de entrar en la fase de extensión y los pacientes con bajas tasas de sangrado que no desearon ser aleatorizados. Este grupo recibió 50 UI/Kg cada 4 días de turoctocog alfa pegol como profilaxis. En casos de cualquier episodio de sangrado, los pacientes fueron tratados con 20 a 75 UI/Kg de turoctocog alfa pegol. Es relevante resaltar que, esta fase se centró en evaluar solo el uso profiláctico de turoctocog alfa pegol en pacientes que durante la fase principal del estudio habían recibido tratamiento profiláctico. Además, 7 pacientes que en la fase principal recibieron tratamiento a demanda, continuaron con ese régimen (Giangrande et al., 2020).

Un paciente de cada brazo de tratamiento profiláctico se retiró del estudio debido a EAS, considerados poco probables de estar relacionados con turoctocog alfa pegol. Adicionalmente, el 23.7 % (9/38) de los pacientes del grupo con dosis de 75 UI/Kg cada 7 días fueron cambiados al esquema 50 UI/Kg cada 4 días en el grupo no aleatorizado, por decisión del investigador, debido a episodios de sangrado ($n = 8$) y a razones de seguridad ($n = 1$). En total, 16 y 28 pacientes completaron el periodo de tratamiento aleatorizado de la fase de extensión parte 1 (aleatorizada) en los grupos de 50 UI/Kg cada 4 días y 75 UI/Kg cada 7 días, respectivamente. Entre las características basales al inicio de esta fase, se observó que los pacientes del grupo de 50 UI/kg cada 4 días tenían una edad promedio de 26,4 años con una desviación estándar (D.E) de 11,0, mientras que en el grupo de 75 UI/kg cada 7 días la edad promedio fue de 30,9 años con una D.E de 15,0.

En la fase de extensión parte 2 (no aleatorizada) del EC PATHFINDER 2 se recolectaron datos de seguridad y eficacia en el largo plazo hasta el final del estudio (10/11/2018). Un total de 139 participantes de la fase de extensión parte 1, continuaron en la extensión parte 2 (no aleatorizada). De ellos 94 recibieron profilaxis a dosis de 50 U/kg cada 4 días, 40 recibieron a dosis de 75 U/Kg cada 7 días, y 5 recibieron tratamiento a demanda. En esta fase, los pacientes con ≤ 2 episodios de sangrado en los últimos 6 meses podían continuar con el tratamiento de profilaxis; pero, también podían cambiar entre diferentes dosis de turoctocog alfa pegol (50 UI/kg cada 4 días o 75 UI/Kg cada 7 días) de acuerdo a sus patrones de episodios de sangrado.

Durante esta fase de extensión, hubo 15 casos de transferencia de pacientes del grupo de 50 U/kg cada 4 días a 75 U/Kg cada 7 días, y 25 casos de transferencia en sentido inverso. Los motivos de transferencia al grupo de 50 U/kg cada 4 días incluyeron ≥ 2 episodios de sangrado espontáneo durante 8 semanas con el régimen de cada 7 días ($n = 14$), aumento

de la actividad física (n = 3), aumento del sangrado (n = 3), lo que se consignó como “otros motivos” (n = 3; uno de los motivos fue “dolor en ambos tobillos”), criterio del investigador (n = 1) y EA (n = 1). En general, 110 pacientes recibieron profilaxis con 50 U/kg cada 4 días, 52 con 75 U/Kg cada 7 días, y 5 pacientes recibieron tratamiento a demanda. En total, 113 pacientes completaron el ensayo: 87 recibieron 50 UI/kg cada 4 días, 23 pacientes 75 UI/kg cada 7 días y 3 pacientes recibieron tratamiento a demanda de 20-75 UI/kg. Los episodios de sangrado se trataron con 20-75 UI/kg de turoctocog alfa pegol. Dado que los pacientes podían cambiar de régimen de tratamiento, para la evaluación solo se utilizaron los cálculos del régimen de profilaxis inicial y el primer régimen consecutivo. Por lo tanto, en el caso de los pacientes que cambiaron del tratamiento de 50 U/kg cada 4 días a 75 U/Kg cada 7 días y luego a 50 U/kg cada 4 días, solo se utilizaron para el análisis los dos primeros períodos de tratamiento.

En la publicación de Giangrande et al., 2020, se reportan los resultados finales del estudio PATHFINDER 2 completo, es decir de las tres fases en conjunto (Giangrande et al., 2020).

Sobre episodios de sangrado y tasa anual de sangrado

Los resultados de la TAS en la fase principal del ensayo clínico PATHFINDER 2 mostraron que, en promedio, los pacientes que recibieron profilaxis con turoctocog alfa pegol 50 UI/kg cada 4 días presentaron 3.7 eventos de sangrado por año (IC 95 %: 2.94 a 4.66; p < 0.001). Esto fue estimado mediante un modelo de imputación (en total se imputaron los datos de siete pacientes que abandonaron el estudio durante el primer mes en el grupo de profilaxis). Adicionalmente, los autores realizaron un análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de la asunción de que la TAS seguía una distribución de Poisson. En este análisis, se reportó una mediana de TAS de 1.33 (RIC: 0.00 a 4.61) en el grupo de profilaxis. La TAS estimada considerando únicamente los datos observados, sin imputaciones, y según modelo de regresión de Poisson mostró que, en promedio, un paciente en profilaxis con turoctocog alfa pegol 50 UI/kg cada 4 días presentó 3.04 eventos de sangrado por año (IC 95 %: 2.45 a 3.77), con una mediana de 1.18 (RIC: 0.00 a 4.25). En el grupo de tratamiento a demanda, la mediana de TAS fue de 30.87 (RIC: 18.64 a 38.51), comparada con 36.00 (RIC: 24.00 a 76.00) registrada antes del inicio del estudio. Por otro lado, el 40.0 % (70/175) de los pacientes en el grupo de profilaxis no reportaron sangrados, en contraste con el 0,0 % (0/12) en el grupo de tratamiento a demanda.

El número total de episodios de sangrado fue de 436 en el grupo de profilaxis y de 532 en tratamiento a demanda. En cuanto a la resolución de episodios hemorrágicos, el 83.6 % se resolvieron con una sola inyección de turoctocog alfa pegol, y el 95.5 % se resolvieron con hasta dos inyecciones.

En la fase extensión parte 1 (aleatorizada), la TAS, estimada mediante el modelo de Poisson con imputaciones, fue de 3.57 eventos de sangrado por año (IC 95 %: 2.13 a 6.00) en el grupo que recibió profilaxis con turoctocog alfa pegol 75 UI/kg cada 7 días y de 1.77

eventos de sangrado por año (IC 95 %: 0.59 a 5.32) en el grupo de 50 UI/kg cada 4 días. La mediana (RIC) con imputación fue de 0.00 (IC 95 %: 0.00 a 2.36) y de 0.00 (IC 95 %: 0.00 a 2.23), para los grupos de 75 UI/kg cada 7 días y 50 UI/kg cada 4 días, respectivamente. Con el modelo de datos observados, el promedio de eventos de sangrado/año fue de 1.66 (IC95%: 0.69 a 4.04) y 1.65 (IC 95 %: 0.87 a 3.13) para los pacientes con los regímenes 50 UI/Kg cada 4 días y 75 UI/Kg cada 7 días, respectivamente. La mediana observada de la TAS (RIC) fue de 0.00 (0.00 a 2.23) y 0.00 (0.00 a 2.36) para los pacientes aleatorizados a 50 UI/Kg cada 4 días y 75 UI/Kg cada 7 días, respectivamente.

La proporción de pacientes que no experimentaron episodios hemorrágicos durante la profilaxis fue de 52.9 % (9/17) en el grupo de 50 UI/Kg cada 4 días y de 57.9 % (22/38) en el grupo de 75 UI/Kg cada 7 días. En total, se reportaron 13 episodios de sangrado en el grupo de 50 UI/Kg cada 4 días y 25 en el grupo de 75 UI/Kg cada 7 días, todos tratados con turoctocog alfa pegol. El 94.7 % de los episodios hemorrágicos se controlaron con ≤ 2 inyecciones: el 92.3 % (12/13) en el grupo de 50 UI/Kg cada 4 días y 96.0 % (24/25) de en el grupo de 75 UI/Kg cada 7 días. Las hemorragias restantes se controlaron con siete inyecciones (una hemorragia espontánea en la muñeca, grupo de 50 UI/Kg cada 4 días) y tres inyecciones (una hemorragia traumática en el tobillo, grupo de 75 UI/Kg cada 7 días). En conjunto, la media de inyecciones necesarias para controlar los episodios de sangrado fue similar entre ambas cohortes: 1.5 en el grupo de 50 UI/Kg cada 4 días y 1.3 en el grupo de 75 UI/Kg cada 7 días.

En el análisis final del estudio, utilizando el modelo de Poisson con imputaciones, la TAS fue de 2.35 (IC 95 %: 1.87 a 2.95) de eventos de sangrado por año en el grupo con turoctocog alfa pegol de 50 UI/Kg cada 4 días y de 4.39 (IC95: 3.09 a 6.24) en el grupo 75 UI/Kg cada 7 días. La mediana y RIC de la TAS imputada fue de 0.99 (0.00; 2.68) y de 1.95 (0.43; 6.52) eventos de sangrado por año para cada grupo, respectivamente. Al aplicar el modelo regresión Poisson considerando únicamente los datos observados, el promedio de eventos de sangrado por año fue de 2.14 (IC 95 %: 1.73 a 2.65; $p < 0.001$) en el grupo de profilaxis de 50 UI/Kg y de 1.31 (IC 95 %: 0.89 a 1.92; $p < 0.001$) en el grupo de profilaxis de 75 UI/Kg. Las medianas (RIC) de sangrados observados para cada grupo fueron de 0.84 (RIC: 0.00 a 2.41) y 1.67 (RIC: 0.43 a 6.41), respectivamente. Al analizar por subgrupos de edad, en adolescentes del grupo de profilaxis de 50 UI/Kg la mediana de la TAS fue de 1.19 (RIC: 0.40 a 3.63), ligeramente superior a la de los adultos, quienes presentaron una mediana de 0.75 (RIC: 0.00 a 2.29). Una tendencia similar se observó en el grupo de profilaxis de 75 UI/Kg, donde los adolescentes tuvieron una mediana de TAS de 5.23 (RIC: 0.50 a 9.91), mientras que los adultos presentaron una mediana de TAS de 1.64 (RIC: 0.40 a 3.53). Finalmente, en el grupo de tratamiento a demanda, la mediana y RIC de la TAS, con el modelo con imputaciones, fue de 31.03 (22.72 a 39.82) y, con los datos observados, fue de 30.98 (22.72 a 39.82).

Se registró un total de 2758 episodios de sangrado en 152 pacientes (81.7 %) que recibieron tratamiento con turoctocog alfa pegol. De estos episodios, el 47.6 % (1312/2758) fueron reportados por pacientes del grupo de 50 UI/Kg, el 6.4 % (176/2758) por el grupo 75 UI/Kg y el 46 % (1270/2758) por el grupo de tratamiento a demanda. En cuanto al control de los episodios hemorrágicos, el 80.9 % se trataron con 1 inyección y el 94.9 % se trataron con ≤ 2 inyecciones. Respecto a la proporción de pacientes que no experimentaron episodios de sangrado mientras recibían profilaxis fue del 28.8 % (51/177) en el grupo de 50 UI/Kg cada 4 días, del 13.1 % (8/61) en el grupo de 75 UI/Kg cada 7 días, y del 100.0 % (12/12) en el grupo de tratamiento a demanda.

Sobre el desarrollo de inhibidores de factor VIII

En la fase principal, de los 164 pacientes que tuvieron al menos 50 días de exposición a turoctocog alfa pegol, solo uno desarrolló inhibidores (≥ 0.6 BU). La tasa de desarrollo de inhibidores del FVIII fue de 0.6 % (límite superior del IC 97.5 %: 3.8 %). Este paciente, de 18 años, presentó un título bajo de inhibidores sin indicios de impacto clínico, por lo que los investigadores decidieron que continuara en el ensayo. No obstante, aproximadamente tres meses después, durante la fase de extensión (posterior al cierre del análisis interino), se detectó un aumento en el título del inhibidor y el paciente fue retirado del ensayo de forma inmediata. En la fase de extensión parte 1 (aleatorizada), ningún paciente desarrolló inhibidores del FVIII. En el análisis final del estudio, se indica que solo un paciente en la fase principal del estudio desarrolló inhibidores del FVIII.

Sobre el nivel de actividad del factor VIII

En la fase principal, en el grupo de profilaxis, los niveles de actividad mínima del FVIII en estado estacionario fueron de aproximadamente ~ 0.03 UI/ml (rango de la media geométrica, visitas 3-8: 0.03 a 0.03 UI/ml). La media estimada de la actividad mínima del FVIII fue de 0.03 UI/ml (IC 95 %, 0.026 a 0.034). En la fase de extensión parte 1, los niveles pico medios de actividad del FVIII (evaluados 30 minutos después de la administración) fueron similares antes (1.33 UI/ml) y después (1.36 UI/ml) de la aleatorización en la cohorte 50 UI/Kg cada 4 días. En cambio, en la cohorte 75 UI/Kg cada 7 días se observó un incremento de 1.40 UI/ml antes de la aleatorización a 1.98 UI/ml después, debido a la dosis más alta. Los niveles de actividad del FVIII previos a la dosis (nivel mínimo) antes de la aleatorización fueron los mismos para ambos grupos (0.04 UI/ml). En los nueve pacientes que revirtieron a su régimen previo de 50 UI/Kg cada 4 días, los niveles medios de actividad del FVIII previos a las dosis similares (0.03 UI/ml [IC 95 %: 0.02-0.06]). Durante la fase de extensión, los niveles medios (IC 95 %) de FVIII antes de la dosis fueron de 0.03 UI/ml [IC 95 %: 0.02-0.05] para el grupo 50 UI/Kg cada 4 días y de 0.012 (0.01-0.02 UI/ml) para el grupo 75 UI/Kg cada 7 días. En la fase de extensión parte 2, la media global del nivel mínimo de la actividad del FVIII en pacientes con profilaxis 50 UI/Kg cada 4 días fue de 3.1 UI/dl (IC 95 %: 2.7 a 3.6). De los 3012 valores mínimos medidos, el 1,9 % se encontraba por debajo del límite inferior de cuantificación. En pacientes con profilaxis 75 UI/Kg cada 7 días, la media global del nivel mínimo de la actividad del FVIII fue de 0.9 UI/dl (IC 95 %: 0.7

a 1.2). De los 858 valores mínimos medidos, el 5,8 % se encontraba por debajo del límite inferior de cuantificación.

Sobre el efecto hemostático

Los resultados sobre el efecto hemostático mostraron que, en la fase principal del EC PATHFINDER 2, la tasa de éxito del tratamiento a demanda para todos los episodios hemorrágicos fue de 84.2 % (IC 95 %: 80.0 a 87.7), lo que confirma la eficacia hemostática de turoctocog alfa pegol ($p < 0.001$). Al analizar por grupos, la tasa de éxito para el tratamiento de sangrado fue de 83.7 % (IC 95 %: 79.0 a 87.5) en el grupo de profilaxis y de 88.4 % (IC 95 %: 80.0 a 93.5) en el grupo de tratamiento a demanda. En la fase de extensión parte 1 (aleatorizada), la tasa de éxito global estimada para el tratamiento de los episodios hemorrágicos fue de 87.5 % (IC 95 %: 71.1 a 95.1). En detalle, todos los episodios hemorrágicos tratados de en el grupo de 50 UI/Kg cada 4 días (13/13) fueron exitosos, mientras que en la cohorte 75 UI/Kg cada 7 días se alcanzó un 80.0 % de éxito (20/25). Sin embargo, debido al reducido número de pacientes en ambos grupos, no fue posible realizar una comparación estadística de la eficacia entre los grupos. Finalmente, en el análisis final del estudio, la tasa de éxito para el tratamiento de todos los episodios hemorrágicos (contando las respuestas faltantes como fracasos) fue de 83.2 % (IC 95 %: 79.7 a 86.2). Estos resultados confirman el efecto hemostático de turoctocog alfa pegol, ya que el límite inferior del IC 95 % fue superior al 65 %.

Sobre la calidad de vida

En la publicación de Kearney et al. (2019) se reportan los resultados de la evaluación de calidad de vida durante la fase principal del ensayo clínico PATHFINDER 2 (Kearney et al., 2019). Los cuestionarios fueron aplicados en dos puntos durante el estudio: antes del tratamiento con turoctocog alfa pegol, y al final de la parte principal del estudio (76 semanas). Dos pacientes adolescentes fueron excluidos del análisis al no contar con ambas mediciones requeridas, por lo que el análisis final incluyó a 184 pacientes. De ellos, el 8.7 % (16/184) tuvo edades de entre 13 y 16 años, mientras que el 91.3 % (168/184) eran \geq de 17 años.

La estimación del cambio en la calidad de vida en la fase principal del estudio mostró diferencias entre adolescentes y adultos. Entre los pacientes de 13 a 16 años, el 62,5 % (10/16) reportó un cambio en la calidad de vida medido con el cuestionario HAEMO-QOL, mientras que este cambio fue percibido por el 56,3 % (9/16) de sus padres y por el 25,0 % (4/16) de ellos en el cuestionario HEMO-SATp. En contraste, en la población adulta, las mejoras fueron más consistentes: el 97,0 % (163/168) y el 96,4 % (162/168) mostraron cambios en los cuestionarios HAEMO-QOL y HEMO-SATa, respectivamente. En cuanto a los dominios específicos, los adolescentes no reportaron cambios en ninguna de las dimensiones del cuestionario HAEM-A-QOL, mientras que sus padres señalaron mejoras (aunque no significativas estadísticamente) en los dominios "Otros" y "Salud física", junto

con disminuciones en “Apoyo percibido” y “Amigos²⁰”. De acuerdo con el puntaje total del HAEMO-QOL y el umbral de respuesta preestablecido por Santagostino et al (Santagostino et al., 2014), se observó una mejora global de la calidad de vida en el 12,5 % de los adolescentes y en el 18,8 % según la percepción de sus padres. Finalmente, el cambio promedio (\pm DE) en el puntaje total del HAEMO-QOL fue de -0,1 (12,4) en los adolescentes y de -4,0 (13,1) en la valoración de los padres.

En la evaluación de la calidad de vida en adultos, en el grupo de tratamiento a demanda no hubo diferencias significativas en el cambio de las puntuaciones del HAEM-A-QOL para ninguno de los dominios, sin embargo, la mayoría de los puntajes tuvieron una tendencia a la mejora. En el grupo de profilaxis, se observaron mejoras estadísticamente significativas en los dominios “Salud física” ($p < 0.001$), “Trabajo” ($p = 0.003$), “Sensación” ($p = 0,016$) y “Vista” ($p = 0.048$), así como en la puntuación total del HAEM-A-QOL ($p = 0.002$). En el grupo de tratamiento a demanda, no se observaron cambios significativos dentro del grupo en ninguna de las puntuaciones del HAEM-A-QOL; sin embargo, la mayoría de las puntuaciones mostraron una tendencia a la mejora (cambio negativo en las puntuaciones). En total, el 54.5 % de los adultos del grupo de tratamiento a demanda y el 24.2 % de los adultos del grupo de profilaxis mejoraron su calidad de vida según el umbral de respuesta preestablecido de acuerdo con el puntaje total del HAEM-A-QOL (Santagostino et al., 2014). El cambio promedio y la DE en el puntaje total del HAEM-A-QOL (adultos) fue de -3.1 (10.3) y de -2.3 (8.9) en el grupo de tratamiento a demanda y de profilaxis, respectivamente. Es relevante mencionar que, en ninguno de los dominios del HAEMO-QOL y HAEM-A-QOL el porcentaje de respondedores fue del 100 %.

En cuanto a la satisfacción del tratamiento, evaluada mediante el cuestionario HEMO-SAT, los autores reportaron que, el cambio medio en las puntuaciones indicó que los padres tenían una mayor satisfacción o un nivel de satisfacción similar con turoctocog alfa pegol en comparación con el tratamiento recibido antes de ingresar al estudio (medición basal). En el caso de los adultos, los niveles de satisfacción entre los participantes del grupo de tratamiento a demanda y profiláctico fue comparable. Al examinar el cambio en las puntuaciones de HEMO-SATa, los cambios medios en todos los dominios indicaron que la satisfacción con el tratamiento fue comparable o superior con turoctocog alfa pegol en comparación con el tratamiento recibido antes de ingresar al estudio (medición basal).

En la publicación de Giangrade et al., 2020, se reportan los resultados finales del análisis de calidad de vida evaluada con HAEM-A-QOL y EQ-5D-VAS²¹, y de satisfacción (HEMO-SAT), analizados solo en los pacientes adultos que participaron en la extensión parte 2 y completaron los cuestionarios empleados para evaluar la calidad de vida (grupo de profilaxis: 133 pacientes, y 167 cuestionarios analizados; grupo de tratamiento a demanda:

²⁰ Relacionado con las relaciones con amigos y la habilidad de hablar con ellos sobre la hemofilia.

²¹ Cambio positivo indica mejora

5 pacientes; y 5 cuestionarios). El cambio medio en la escala HAEM-A-QOL (119 cuestionarios completados) con respecto al valor inicial fue de -3,1 (DE 11.2 a 157 cuestionarios) tras 5 a < 6 años de tratamiento y de -3,5 (DE 9.0) tras 6 a < 7 años de tratamiento (22 cuestionarios). Los cambios en las puntuaciones de HEMO-SAT de los pacientes que participaron en la fase de extensión, parte 2, y completaron un cuestionario durante el año de tratamiento mostraron una ligera reducción en la puntuación en cuanto a los puntajes de facilidad y conveniencia, eficacia y satisfacción general, tanto con la profilaxis como con el tratamiento a demanda. Los aumentos en la puntuación EQ-5D-VAS indican un cambio positivo en el estado de salud de los pacientes adultos. En los pacientes del grupo de profilaxis que participaron en la segunda parte de la fase de extensión y completaron un cuestionario durante el año de tratamiento, el cambio promedio en la puntuación del EQ-5D-VAS con respecto al valor inicial fue de 2.2 (DE 13.2; 167 cuestionarios) tras 5 a < 6 años de tratamiento y de 7.5 (DE 13.6; 23 cuestionarios) tras 6 a < 7 años de tratamiento. Los cambios promedios en la puntuación del índice de utilidad del EQ-5D para los pacientes de profilaxis fueron pequeños a lo largo de los años, lo que indica que la calidad de vida se mantuvo durante el ensayo. En los pacientes del grupo de tratamiento a demanda que participaron en la segunda parte de la fase de extensión y completaron un cuestionario durante el año de tratamiento, el cambio promedio en la puntuación del EQ-5D-VAS con respecto al valor inicial fue de 15.0 (DE 21.2; 3 cuestionarios) tras 5 a < 6 años de tratamiento y de 16.3 (DE 12.1; 4 cuestionarios) tras 6 a < 7 años de tratamiento.

Sobre la seguridad

En la evaluación de seguridad del estudio PATHFINDER 2, durante la fase principal se reportaron 17 eventos adversos graves (EAS) en 13 pacientes (7.0 %), de los cuales 13 ocurrieron en el grupo de profilaxis y 4 en el grupo a demanda. Dos de estos EAS (desarrollo de inhibidores del FVIII y discitis intervertebral) fueron considerados como posible o probablemente relacionados con el tratamiento. En la fase de extensión parte 1 (aleatorizada), se reportaron 4 EAS en 4 pacientes, 3 en el grupo de 50 UI/Kg cada 4 días y uno en el grupo de 75 UI/Kg cada 7 días. Todos los eventos se resolvieron, excepto un caso de carcinoma hepatocelular reportado en el grupo de 50 UI/Kg cada 4 días.

A lo largo de todo el estudio se notificaron un total de 1827 EA en 170 pacientes (91.4 %), lo que resultó en una tasa de 2.33 EA por paciente-año de exposición. Respecto a los EAS, en la publicación de Giangrande et al., se señala que fueron 33 (17.7 %) pacientes de los 186 reportaron EAS y que dos de ellos fueron considerados posible o probablemente relacionados con el tratamiento (Giangrande et al., 2020). Durante el periodo que comprende las tres partes del estudio²², se reporta que en el grupo de profilaxis con el

²² Disponible en:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01480180?cond=Haemophilia%20A&intr=turoctocog%20alfa%20pegol&limit=25&page=1&rank=13&tab=results#adverse-events>

régimen de 50 UI/Kg cada 4 días el 0.56 % (1/177) falleció; mientras que, con el régimen de 75 UI/Kg cada 7 días y en el grupo de tratamiento a demanda ningún paciente falleció. El reporte de EAS se dio en el 13.56 % (24/177), 11.48 % (7/61), y 25.0 % (3/12) en el grupo de profilaxis con 50 UI/Kg cada 4 días, 75 UI/Kg cada 7 días y en el grupo de tratamiento a demanda, respectivamente. Los EAS más frecuentes en el grupo de profilaxis con 50 UI/Kg cada 4 días fueron aquellos relacionados con las infecciones e infestaciones; mientras que, en el grupo de profilaxis con 75 UI/Kg cada 7 días y de tratamiento a demanda fueron aquellos relacionados con daño, envenenamiento y complicaciones del procedimiento.

En el análisis crítico del estudio PATHFINDER 2, se observaron limitaciones que afectan la confianza en sus resultados y se detallan a continuación: i) el estudio fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de turoctocog alfa pegol solo como uso profiláctico, ya que el cálculo del tamaño de muestra se basó en los dos desenlaces co-primarios que analizaron el efecto profiláctico de turoctocog alfa pegol. Así, los resultados del grupo de tratamiento a demanda solo pueden ser considerados exploratorios; ii) el estudio fue de etiqueta abierta y no aleatorizado, lo que impide asegurar una relación causal entre la intervención y los resultados, e introduce un alto riesgo de sesgo de reporte en los desenlaces informados por el paciente, como calidad de vida, y de sesgo de selección debido a que los confusores podrían no estar balanceados, como en el porcentaje de participantes que recibieron tratamiento previo y el porcentaje de pacientes adolescentes que fue incluido; iii) el riesgo de sesgo de reporte es alto, debido a que, en el protocolo del estudio, se señala que se harían tres análisis de sensibilidad, sin embargo, no se reportan los resultados de los mismos, en ninguna de las tres publicaciones del estudio PATHFINDER 2. Además, se observó que, si bien en la fase principal se indica que se imputaron los valores (con un TAS de 24) de 7 pacientes para la estimación de la TAS, en las fases de extensión no se indica cuántos valores adicionales se imputaron. De igual forma, no se indica en cuántos pacientes se empleó el LOCF para imputar los datos de estimación de la TAS; iv) en la publicación de Giangrande et al., 2020, se señala que del estudio PATHFINDER 2, 36 pacientes fueron transferidos temporalmente al estudio PATHFINDER 3, y otros 22 pacientes pasaron al estudio PATHFINDER 7. A pesar de que, todos estos pacientes regresaron al estudio PATHFINDER 2, no se indica en qué momento del estudio ocurrieron las transferencias y si estas transferencias afectaron las mediciones de los desenlaces del estudio PATHFINDER 2. También se observó que, en las fases extensión solo se incluyeron pacientes con ≤ 2 episodios de sangrado, y que solo el 15 % del total de enrolados fueron adolescentes. En consecuencia, la muestra no es representativa para todos los pacientes con hemofilia A congénita severa; v) respecto a la evaluación de calidad de vida, es importante considerar que en la literatura no se han establecido las diferencias mínimas clínicamente importantes (DMCI) para los instrumentos HEMO-SatP y HAEMO-QoL, por lo que, no es posible determinar si las diferencias reportadas fueron clínicamente relevantes para los pacientes. Por otro lado, para el instrumento EQ-5D-5L se ha establecido que la DMCI es entre 0.037 y 0.069 (McClure et al., 2017). De esta manera, los resultados del EQ-5D-5L reportados sugerirían que turoctocog alfa pegol generaría un beneficio para el

paciente en relación con la calidad de vida, pero, los resultados deben ser considerados con cautela debido al número reducido de pacientes que completaron los cuestionarios de calidad de vida y satisfacción del tratamiento. Además, el riesgo de sesgo de reporte es elevado, debido a que, la presentación de los resultados de calidad de vida no se realiza con claridad e incluso en el protocolo disponible del estudio no se da una definición precisa de los puntos de evaluación de este desenlace; vi) en relación con la PICO evaluada en la presente ETS, se advierte que la población objetivo había recibido tratamiento profiláctico y a demanda con FVIII derivado de plasma; sin embargo, en el estudio PATHFINDER 2, solo 13 pacientes recibieron previamente FVIII derivado de plasma. El estudio PATHFINDER 2, al carecer de un grupo de comparación, no brinda evidencia de eficacia y seguridad comparativa entre turoctocog alfa pegol versus el FVIII derivado de plasma, comparación objetivo de la presente ETS; vii) Finalmente, se tuvo en cuenta que la empresa Novo Nordisk, fabricante de turoctocog alfa pegol, financió el estudio, y tres autores reportaron haber recibido honorarios por consultorías y conferencias de esta empresa. Esto se tuvo en cuenta porque existe evidencia que demuestra que el patrocinio de estudios por parte de farmacéuticas puede aumentar la probabilidad de sesgos a favor del medicamento de interés (Lundh et al., 2017).

Para la toma de decisión se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) la hemofilia congénita A es una enfermedad rara que deteriora la calidad de vida e incrementa el riesgo de muerte en los pacientes; ii) el manejo de la hemofilia A se centra en prevenir los sangrados y tratar los mismos con el reemplazo del factor VIII para compensar su deficiencia; iii) en EsSalud los pacientes de 12 años a más (adolescentes y adultos) con hemofilia A severa reciben el factor VIII plasmático como profilaxis y como tratamiento; sin embargo, existen pacientes que no responden a este tratamiento, por lo que se encontrarían en un contexto de vacío terapéutico; iv) la evidencia proveniente de un estudio clínico de fase 3, sin grupo comparador, pero, con largo periodo de seguimiento sugiere que turoctocog alfa pegol como profilaxis generaría un beneficio para los pacientes con hemofilia A moderada a severa en términos de la TAS y el número de episodios de sangrado; v) las guías de práctica clínica analizadas, recomiendan el uso profiláctico de FVIII recombinantes de vida extendida como turoctocog alfa pegol en pacientes con hemofilia A congénita; vi) la evidencia analizada muestra un perfil de seguridad favorable para turoctocog alfa pegol, con un bajo riesgo de desarrollo de inhibidores de FVIII.

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 de 12 años a más con diagnóstico de hemofilia A severa o moderada con fenotipo hemorrágico sin inhibidores previamente tratados y que bajo profilaxis presentan sangrados espontáneos y/o articulaciones diana, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación.

Asimismo, la continuación en la aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdelgawad, Hussien Ahmed H., Rachel Foster, y Mario Otto. 2024. «Nothing short of a revolution: Novel extended half-life factor VIII replacement products and non-replacement agents reshape the treatment landscape in hemophilia A». *Blood Reviews* 64 (marzo): 101164. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101164>.
- Azhar, Afrisya Adlina Mohd, Alicia Ann Raj, Filzah Izam, Muhmammad Danial Mokhtar, Nur Asfarina Izzati Aziz Zakaria, y Kishore Gopal Banerjee. 2021. «The key complications of hemophilia and recent advancements in their management: an update». *International Journal of Research in Medical Sciences* 9 (6): 1800. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20212258>.
- Berntorp, Erik, Kathelijn Fischer, Daniel P. Hart, et al., 2021. «Haemophilia». En *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 7. n.º 1. Preprint, junio 24. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00278-x>.
- Bhatnagar, Neha, y Georgina W. Hall. 2018. «Major bleeding disorders: Diagnosis, classification, management and recent developments in haemophilia». En *Archives of Disease in Childhood*, vol. 103. n.º 5. Preprint. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311018>.
- Carcao, Manueld. 2012. «The diagnosis and management of congenital hemophilia». *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 38 (7): 727-34. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1326786>.
- Carroll, Liz, Gary Benson, Jérémy Lambert, Khadra Benmedjahed, Marek Zak, y Xin Ying Lee. 2019. «Real-World Utilities and Health-Related Quality-of-Life Data in Hemophilia Patients in France and the United Kingdom». *Patient Preference and Adherence* 13: 941-57. <https://doi.org/10.2147/PPA.S202773>.
- Cheung, Yin Ting, Pok Hong Lam, Henry Hon Wai Lam, et al., 2022. «Treatment Adherence and Health-Related Quality of Life in Patients with Hemophilia in Hong Kong». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19 (11): 6496. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116496>.
- Curry, Nicola, Canan Albayrak, Miguel Escobar, et al., 2019. «Once-Weekly Prophylaxis with glycoPEGylated Recombinant Factor VIII (N8-GP) in Severe Haemophilia A: Safety and Efficacy Results from Pathfinder 2 (Randomized Phase III Trial)». *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia* 25 (3): 373-81. <https://doi.org/10.1111/hae.13712>.
- DIGEMID, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2024. «Esperoct® 500 UI Polvo y disolvente para solución inyectable». https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01292_V02.pdf.

- EMA, European Medicines Agency. 2024. «ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Esperoct». https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/esperoct-epar-product-information_en.pdf.
- FDA, Food and Drug Administration. 2024. «HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION ESPEROCT». <https://www.fda.gov/media/120351/download?attachment>.
- Giangrande, Paul, Faraizah Abdul Karim, Laszlo Nemes, et al., 2020. «Long-Term Safety and Efficacy of N8-GP in Previously Treated Adults and Adolescents with Hemophilia A: Final Results from Pathfinder2». *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 18 Suppl 1 (Suppl 1): 5-14. <https://doi.org/10.1111/jth.14959>.
- Giangrande, Paul, Tatiana Andreeva, Pratima Chowdary, et al., 2017. «Clinical Evaluation of glycoPEGylated Recombinant FVIII: Efficacy and Safety in Severe Haemophilia A». *Thrombosis and Haemostasis* 117 (2): 252-61. <https://doi.org/10.1160/TH16-06-0444>.
- Hoefnagels, Johanna Wilhelmina, Liesbeth Hélène Schrijvers, Frank W. G. Leebeek, et al. 2021. «Adherence to Prophylaxis and Its Association with Activation of Self-Management and Treatment Satisfaction». *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia* 27 (4): 581-90. <https://doi.org/10.1111/hae.14333>.
- IQWiG, Institute for Quality and Efficiency in Health Care. 2019. «IQWiG Reports – Commission No. A19-58 Turoctocog alfa pegol (haemophilia A) ». https://www.iqwig.de/download/a19-58_turoctocog-alfa-pegol_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf.
- Kavakli, K., R. Yang, L. Rusen, et al., 2015. «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* 13 (3): 360-69. <https://doi.org/10.1111/jth.12828>.
- Kearney, Susan, Leslie J. Raffini, Tan P. Pham, et al., 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 (abril): 497-513. <https://doi.org/10.2147/PPA.S196103>.
- Königs, Christoph, Jayashree Motwani, Víctor Jiménez-Yuste, y Jan Blatný. 2024. «Teenagers and Adolescents with Hemophilia–Need for a Specific Approach». En *Journal of Clinical Medicine*, vol. 13. n.º 17. Preprint. <https://doi.org/10.3390/jcm13175121>.
- Lambert, Catherine, N'Dogomo Meité, Ibrahima Sanogo, Sébastien Lobet, y Cedric Hermans. 2021. «Feasibility and Outcomes of Low-Dose and Low-Frequency Prophylaxis with Recombinant Extended Half-Life Products (Fc-rFVIII and Fc-rFIX) in Ivorian Children with Hemophilia: Two-Year Experience in the Setting of World Federation of Haemophilia Humanitarian Aid Programme». *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia* 27 (1): 33-40. <https://doi.org/10.1111/hae.14216>.

- Lane, S. J., N. S. Sholapur, C. H. T. Yeung, et al., 2016. «Understanding Stakeholder Important Outcomes and Perceptions of Equity, Acceptability and Feasibility of a Care Model for Haemophilia Management in the US: A Qualitative Study». *Haemophilia* 22 (S3): 23-30. <https://doi.org/10.1111/hae.13009>.
- Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n.º 2. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.
- Mahlangu, Johnny, Jerry S. Powell, Margaret V. Ragni, et al., 2014. «Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A». *Blood* 123 (3): 317-25. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-529974>.
- Manco-Johnson, M. J., C. L. Kempton, M. T. Reding, et al. 2013. «Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART)». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 11 (6): 1119-27. <https://doi.org/10.1111/jth.12202>.
- Manco-Johnson, Marilyn J., Thomas C. Abshire, Amy D. Shapiro, et al., 2007. «Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia». *The New England Journal of Medicine* 357 (6): 535-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067659>.
- Marchesini, Emanuela, Massimo Morfini, y Leonard Valentino. 2021. «Recent advances in the treatment of hemophilia: A review». En *Biologics: Targets and Therapy*, vol. 15. Preprint. <https://doi.org/10.2147/BTT.S252580>.
- McClure, Nathan S., Fatima Al Sayah, Feng Xie, Nan Luo, y Jeffrey A. Johnson. 2017. «Instrument-Defined Estimates of the Minimally Important Difference for EQ-5D-5L Index Scores». *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 20 (4): 644-50. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.11.015>.
- McLaughlin, J. M., M. L. Witkop, A. Lambing, T. L. Anderson, J. Munn, y B. Tortella. 2014. «Better Adherence to Prescribed Treatment Regimen Is Related to Less Chronic Pain among Adolescents and Young Adults with Moderate or Severe Haemophilia». *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia* 20 (4): 506-12. <https://doi.org/10.1111/hae.12360>.
- Mehta, Parth, y Anil Kumar Reddy Reddivari. 2025. «Hemophilia». En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551607/>.
- Miesbach, W., y W. Kalnins. 2016. «Adherence to Prophylactic Treatment in Patients with Haemophilia in Germany». *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia* 22 (5): e367-374. <https://doi.org/10.1111/hae.13003>.
- Rayment, Rachel, Elizabeth Chalmers, Katherine Forsyth, et al., 2020. «Guidelines on the Use of Prophylactic Factor Replacement for Children and Adults with Haemophilia A and B». *British Journal of Haematology* 190 (5): 684-95. <https://doi.org/10.1111/bjh.16704>.

- Rezende, Suely M., Ignacio Neumann, Pantep Angchaisuksiri, et al. 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): 2629-52. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.05.026>.
- Santagostino, E, S R Lentz, A K Busk, A Regnault, y A Iorio. 2014. «Assessment of the impact of treatment on quality of life of patients with haemophilia A at different ages: insights from two clinical trials on turoctocog alfa». *Haemophilia* 20 (4): 527-34. <https://doi.org/10.1111/hae.12371>.
- Sarmiento Doncel, Samuel, Gina Alejandra Díaz Mosquera, Javier Mauricio Cortes, Carol Agudelo Rico, Francisco Javier Meza Cadavid, y Ronald Guillermo Peláez. 2023. «Haemophilia A: A Review of Clinical Manifestations, Treatment, Mutations, and the Development of Inhibitors». *Hematology Reports* 15 (1): 1. <https://doi.org/10.3390/hematolrep15010014>.
- Soucie, J. M., S. D. Grosse, A.-E.-A. Siddiqi, et al., 2017. «The Effects of Joint Disease, Inhibitors and Other Complications on Health-Related Quality of Life among Males with Severe Haemophilia A in the United States». *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia* 23 (4): e287-93. <https://doi.org/10.1111/hae.13275>.
- WFH, World Federation of Hemophilia. 2024. *Annual Global Survey 2023*. <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2525.pdf>.
- Witkop, M. L., J. M. McLaughlin, T. L. Anderson, J. E. Munn, A. Lambing, y B. Tortella. 2016. «Predictors of Non-Adherence to Prescribed Prophylactic Clotting-Factor Treatment Regimens among Adolescent and Young Adults with a Bleeding Disorder». *Haemophilia* 22 (4): e245-50. <https://doi.org/10.1111/hae.12951>.
- Witkop, Michelle, Christine Guelcher, Angela Forsyth, et al., 2015. «Treatment outcomes, quality of life, and impact of hemophilia on young adults (aged 18-30 years) with hemophilia». *American Journal of Hematology* 90: S3-10. <https://doi.org/10.1002/ajh.24220>.

VIII. ANEXO

ANEXO N° 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 de 12 años a más con diagnóstico de hemofilia congénita A severa o moderada con fenotipo hemorrágico sin inhibidores, previamente tratados y que bajo profilaxis presentan sangrados espontáneos y/o articulaciones diana
Grupo etario	De 12 años a más
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[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Hemofilia congénita A severa[¶] o moderada con fenotipo hemorrágico[‡] • Ausencia de inhibidores de FVIII en los últimos 6 meses • Número de exposiciones a factor FVIII: mínimo 150 exposiciones • ≥ 3 episodios hemorrágicos y/o articulación diana en últimos 6 meses bajo esquema de profilaxis
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento[§] utilizando el Anexo N° 7	Presentar la siguiente información a los dos meses y al término de la administración: <ul style="list-style-type: none"> • Reporte sobre la adherencia del paciente al tratamiento • Dosaje de inhibidores cada 6 meses a 12 meses • Reporte de evaluación de calidad de vida al menos una vez al año con instrumentos validados** • Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM[§]) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia*** del centro asistencial, de corresponder
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos severos • Aparición de inhibidores

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

§ El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

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

‡ Factor de coagulación 1-5 UI/dL (0.01-0.05 UI/mL) o 1 %-5 % de lo normal

**Se considera como instrumento de calidad de vida a la escala HAEM-A-QOL

*** Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM[§]) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia[†] del centro asistencial, de corresponder.

§ RAM: reacción adversa a medicamentos.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Fecha de búsqueda: 02 de julio de 2025		Resultado
#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 V N8[Supplementary Concept] OR Recombinant Factor VIII-N8[tiab] OR N8-Recombinant Factor-VIII[tiab] OR N8 rFVIII[tiab] OR Turoctocog Alfa[tiab] OR NovoEight[tiab])	110

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 02 de julio de 2025		Resultado
#1	MH Hemophilia A	49
#2	Hemophilia-A:ti,ab,kw	1347
#3	Haemophilia-A:ti,ab,kw	1347
#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	50
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1389
#9	(Recombinant-Factor NEAR/1 VIII-N8):ti,ab,kw	2
#10	(N8 NEAR/4 Factor-VIII):ti,ab,kw	3
#11	N8r-FVIII:ti,ab,kw	0
#12	(Turoctocog NEAR/1 Alfa):ti,ab,kw	25
#13	NovoEight:ti,ab,kw	7
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	29
#15	#8 AND #14	28

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Fecha de búsqueda: 02 de julio de 2025		Resultado
#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