ANÁLISIS DE DECISIÓN MULTI-CRITERIO

aplicado a **denecimig**
para el tratamiento
de la **hemofilia A**
con y sin inhibidor



Weber
FUNDACIÓN

ANÁLISIS DE DECISIÓN MULTI-CRITERIO

aplicado a denecimig para el tratamiento de la hemofilia A con y sin inhibidor

NOVIEMBRE 2026

Proyecto realizado por:

Weber ESPAÑA

Con la financiación de:

novo Lasting Health Starts Now

AUTORES

Javier Villaseca
Strategic Intelligence & Policy Research

Coral González
Strategic Intelligence & Policy Research

Jorge Mestre-Ferrándiz
Strategic Intelligence & Policy Research

Álvaro Hidalgo Vega
Catedrático, Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM).
Presidente, Fundación Weber

GRUPO MULTIDISCIPLINAR DE TRABAJO

Jessica Leonor Aguilera Rodríguez
Olga Benítez Hidalgo
Daniel-Anibal García Diego
Álvaro Hidalgo Vega
Juan Carlos Juárez Jiménez
Víctor Jiménez Yuste
José Luis Poveda

Edita

© Fundación Weber

C/ Moreto 17, 5° Dcha. 28014, Madrid
Coordinación editorial:
weber@weber.org.es

ISBN: 979-13-992288-0-9
DOI: https://doi.org/10.37666/mcda-hemofilia-2026

Madrid, noviembre de 2026

ÍNDICE

ABREVIATURAS 7

RESUMEN EJECUTIVO 9

1. CONTEXTO, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS 13

1.1. CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN 14

1.2. OBJETIVOS 14

2. METODOLOGÍA DEL PROYECTO: EL MCDA 15

2.1. EL MCDA Y EL MARCO EVIDEM 16

2.2. METODOLOGÍA DEL PROYECTO 17

3. ASPECTOS CLAVE DE LA HEMOFILIA A Y DENECIMIG 21

3.1. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO A EVALUAR 22

3.2. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD 22

3.2.1. Diagnóstico y clasificación 23

3.3. CRITERIOS CUANTITATIVOS 23

3.3.1. Gravedad de la enfermedad 23

3.3.2. Necesidades no cubiertas 25

3.3.3. Eficacia 27

3.3.4. Seguridad 29

3.3.5. Resultados reportados por los pacientes comparados 30

3.3.6. Impacto terapéutico 31

3.3.7. Conveniencia 32

3.3.8. Dispositivo 33

3.3.9. Otros costes directos sanitarios 34

3.3.10. Costes no sanitarios/indirectos 35

3.3.11. Calidad/nivel de evidencia y grado de recomendación 36

4. RESULTADOS DEL MCDA 39

4.1. PONDERACIÓN DE LOS CRITERIOS 40

4.2. PUNTUACIÓN DEL TRATAMIENTO EVALUADO 41

4.2.1. Gravedad de la enfermedad 42

4.2.2. Necesidades no cubiertas 42

4.2.3. Eficacia/efectividad comparada 42

4.2.4. Seguridad/tolerabilidad comparada 43

4.2.5. Resultados reportados por los pacientes 44
4.2.6. Impacto terapéutico 44
4.2.7. Conveniencia 45
4.2.8. Dispositivo 45
4.2.9. Otros costes directos sanitarios 46
4.2.10. Costes no médicos/indirectos 46
4.2.11. Calidad de la evidencia 47
4.3. VALOR ESTIMADO FINAL (TEST) 47
4.3.1. Denecimig vs. emicizumab 47
4.3.2. Denecimig vs. efanesoctocog alfa 50
4.4. RE-TEST 52
5. DISCUSIÓN 55
6. CONCLUSIONES 57
INDICE DE FIGURAS 64
INDICE DE TABLAS 65

ABREVIATURAS

ABR	Tasa anual de sangrados (tratados) (del inglés “Annualised Bleeding Rate”)
aPCC	Concentrado de complejo protrombínico activado
BU	*Unidades Bethesda*
CHESS	Estudio sobre el coste de la hemofilia en Europa (“Cost of Haemophilia in Europe: a Socioeconomic Survey”)
CIMA	Centro de Información online de Medicamentos (AEMPS)
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DAVC	Dispositivo de acceso venoso central
DE	Desviación estándar
EA / EAs	Evento(s) adverso(s)
EECC	Ensayos clínicos
EHL	Terapia de vida media extendida (“Extended Half-Life”)
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensiones, 5 niveles
FDA	Agencia Estadounidense del Medicamento (“Food and Drug Administration”)
FEDHEMO	Federación Española de Hemofilia
FIX	Factor IX
FIXa	Factor IX activado
FRONTIER	Programa de ensayos clínicos de denecimig (FRONTIER-1 a FRONTIER-5)
FVIII	Factor VIII
FVIIIa	Factor VIII activado
FX	Factor X
GRADE	Sistema de gradación de la calidad de la evidencia (“Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation”)
GTH-AH	Registro observacional alemán de hemofilia A adquirida
HA	Hemofilia A
Haem-A-QoL	Cuestionario de calidad de vida específico de hemofilia (versión adultos)
HAVEN	Programa de ensayos clínicos de emicizumab
Hemo-QoL	Cuestionario de calidad de vida específico de hemofilia (versión pediátrica)
Hemo-TEM	Instrumento de medida de la carga del tratamiento utilizado en los ensayos FRONTIER
HJHS	Puntuación de salud articular en hemofilia (“Hemophilia Joint Health Score”)
HOHOEMI	Ensayo clínico de emicizumab en población pediátrica japonesa

ABREVIATURAS

IC / IC95%	Intervalo de confianza (al 95%)
ICC	Coeficiente de correlación intraclase
ICH	Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos ("International Council for Harmonisation")
ITI	Inducción de tolerancia inmune
LoA	Límites de acuerdo (al 95%)
MCDA	Análisis de Decisión Multi-Criterio
PD	Farmacodinámica
PedsQL	Cuestionario de calidad de vida pediátrica ("Pediatric Quality of Life Inventory")
PGI-C	Impresión global del cambio referida por el paciente ("Patient Global Impression of Change")
PK	Farmacocinética
PROMIS	Sistema de medición de resultados reportados por el paciente ("Patient-Reported Outcomes Measurement Information System")
PROPEL	Ensayo clínico de fase III de un concentrado de FVIII de vida media extendida
PROs	Resultados reportados por los pacientes
Q2W	Bisemanal (cada 2 semanas)
Q4W	Cada 4 semanas
QM	Mensual
QW	Semanal
rFVIIa	Factor VII activado recombinante
RLI	Reacciones en el lugar de inyección
S+PHERA	Estudio de comorbilidades en personas mayores con hemofilia
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SIGN	Red Escocesa Intercolegial sobre Guías Clínicas ("Scottish Intercollegiate Guidelines Network")
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activada
UI	Unidades Internacionales
VHC	Virus de la Hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
XTEND-1 / XTEND-Kids	Ensayos clínicos de efanesoctocog alfa

RESUMEN EJECUTIVO

CONTEXTO Y OBJETIVO DEL ESTUDIO

El análisis de decisión multi-criterio (MCDA, por sus siglas en inglés) es un instrumento de creciente uso en el ámbito sanitario que ayuda a explicitar e informar las preferencias inherentes a las decisiones de manera más consistente y transparente, sin reemplazar a las herramientas de evaluación estándar, sino complementándolas. El objetivo del proyecto fue evaluar, a través de un MCDA, el valor que aporta denecimig en el tratamiento de la hemofilia A con y sin inhibidor en España, frente a dos fármacos comparadores clínicamente relevantes: emicizumab y efanesoctocog alfa.

METODOLOGÍA

El MCDA se realizó a través de un comité multidisciplinar de 7 expertos, que incluyó distintos perfiles: clínico, enfermería, farmacia hospitalaria, gestión sanitaria, economía de la salud y pacientes, siguiendo el marco Orphar-SEFH. Los expertos seleccionaron 11 criterios cuantitativos, asignaron ponderaciones mediante dos métodos alternativos (escala de 1 a 5 puntos y reparto de 100 puntos) y puntuaron de forma individual y confidencial cada criterio para denecimig frente a cada comparador. Los criterios se clasificaron en absolutos, que evalúan aspectos propios de la enfermedad o del fármaco con independencia del comparador (escala 0-5), y relativos, que comparan denecimig frente a cada alternativa terapéutica (escala -5 a +5; +5 indica máximo valor de denecimig frente al comparador y -5 máximo valor del comparador frente a denecimig). El valor estimado final se obtuvo mediante un modelo aditivo lineal en una escala entre -1 y +1. La consistencia de los resultados se evaluó a través de un re-test realizado individualmente por cada experto tras el debate del comité.

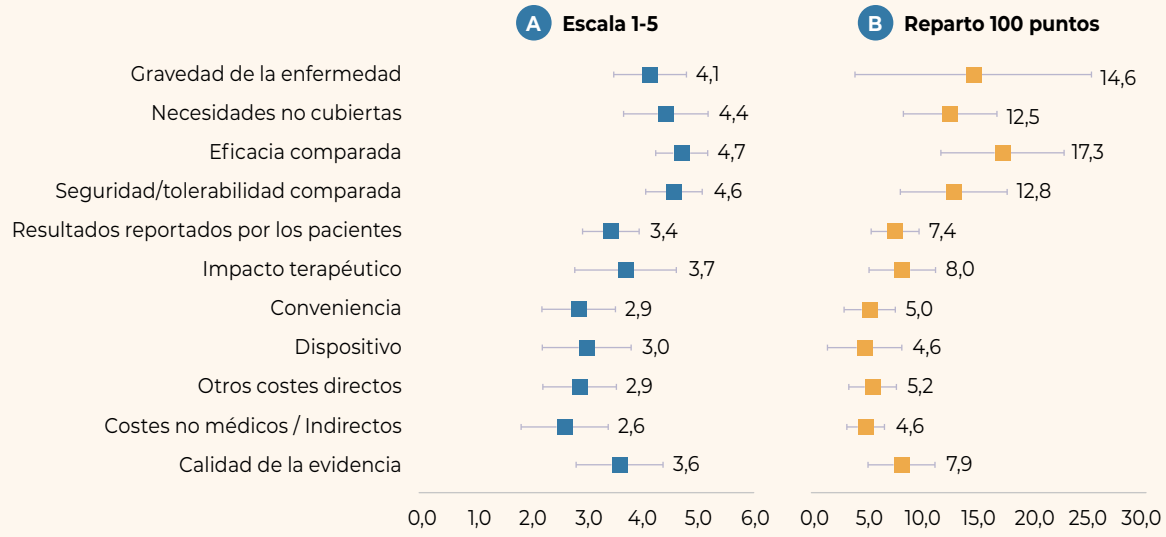
RESULTADOS DEL MCDA

Ponderaciones de los criterios

Bajo el método de escala 1-5, los criterios considerados de mayor relevancia para la evaluación fueron la eficacia/efectividad (media: 4,7), la seguridad/tolerabilidad (media: 4,6) y las necesidades no cubiertas (media: 4,4), mientras que los de menor peso fueron los costes no médicos/indirectos (media: 2,6), la conveniencia (media: 2,9) y los otros costes directos (media: 2,9). Bajo el método de reparto de 100 puntos, los criterios más relevantes fueron la eficacia/efectividad (17,3 puntos), la gravedad de la enfermedad (14,6) y la seguridad/tolerabilidad (12,8), con el dispositivo y los costes no médicos/indirectos como los de menor peso (4,6 puntos ambos). La mayor discrepancia entre métodos se observó en la gravedad de la enfermedad, que ocupó la 2ª posición bajo el reparto de 100 puntos frente a la 4ª bajo la escala 1-5 (Figura A).

ÍNDICE

Figura A. Ponderaciones promedio del comité de expertos

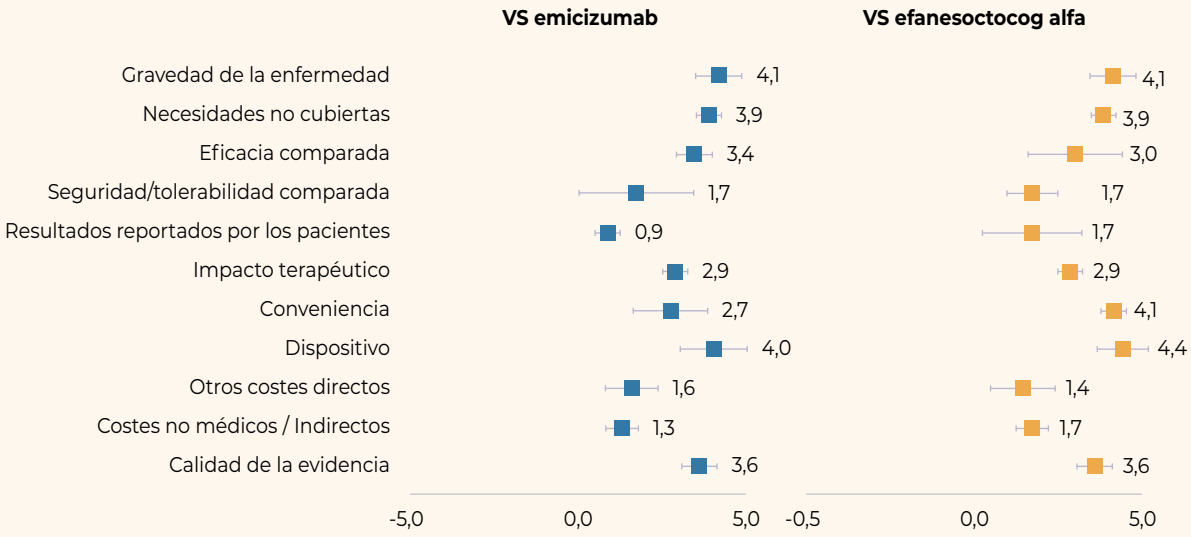


Fuente: ponderaciones de los expertos (n=7).

Puntuaciones de los criterios

Los expertos otorgaron las valoraciones más altas a los criterios absolutos gravedad de la enfermedad (puntuación promedio de 4,00 sobre 5) y necesidades no cubiertas (3,86), reflejando la relevancia clínica de la hemofilia A y las limitaciones de las alternativas disponibles. Frente a emicizumab, denecimig obtuvo puntuaciones positivas en todos los criterios comparativos, con especial consenso en dispositivo (4,00) y conveniencia (2,71), mientras que la seguridad/tolerabilidad presentó la mayor variabilidad de opiniones de todo el MCDA (Desviación Estándar (DE): 1,70), reflejando la incertidumbre derivada de la mayor experiencia de uso disponible con emicizumab. Frente a efanesoctocog alfa, las puntuaciones fueron superiores en conveniencia (4,14), dispositivo (4,43) y eficacia/efectividad (3,00), siendo este último el criterio con mayor dispersión (DE: 1,41) por las diferencias en las poblaciones incluidas en los ensayos de cada fármaco (Figura B).

Figura B. Puntuaciones promedio del comité de expertos



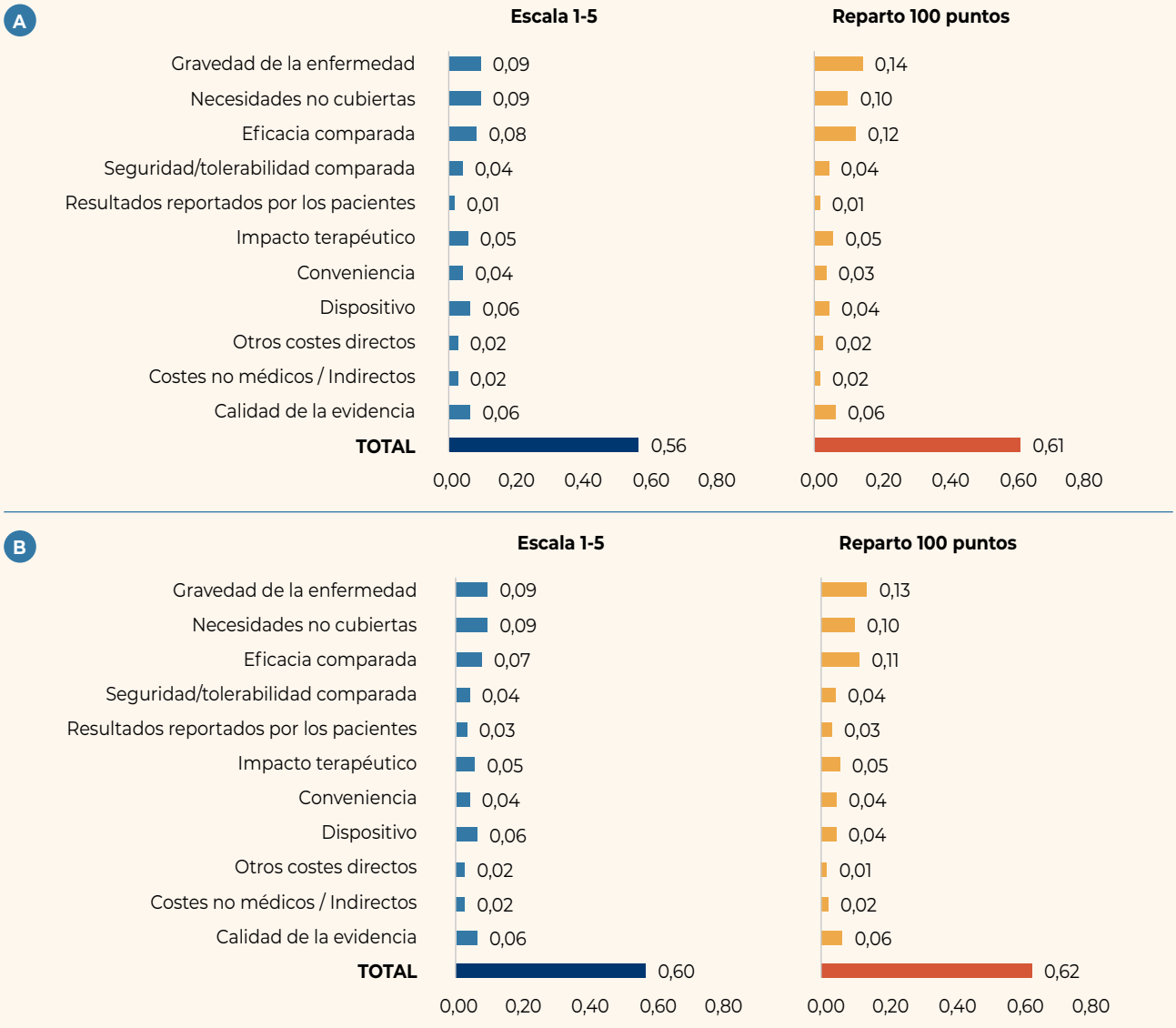
Fuente: puntuaciones de los expertos (n=7).

ÍNDICE

Combinando ponderaciones y puntuaciones, el valor estimado final de denecimig fue positivo frente a ambos comparadores e independientemente del método de ponderación empleado. Frente a emicizumab, el valor estimado final promedio fue de 0,56 (escala 1-5) y 0,61 (reparto de 100 puntos). Frente a efanesoctocog alfa, los valores fueron de 0,60 y 0,62 respectivamente. El rango posible para estos valores finales estimados es entre -1 y +1. Los criterios que más contribuyeron al valor total fueron las necesidades no cubiertas, la gravedad de la enfermedad y la eficacia/efectividad. En la comparación frente a efanesoctocog alfa, la conveniencia, los resultados reportados por los pacientes y el dispositivo también contribuyeron de forma destacada al mayor valor estimado obtenido en esta comparación (Figura C).

El desglose por perspectivas del panel muestra que los principales criterios que impulsan el valor positivo de denecimig son consistentes en ambas comparaciones (eficacia/efectividad, gravedad de la enfermedad, necesidades no cubiertas y calidad de la evidencia), si bien el peso relativo de cada criterio varía entre subgrupos, patrón que se mantiene bajo ambos métodos de ponderación. La perspectiva de farmacia hospitalaria atribuye una contribución especialmente elevada a la gravedad de la enfermedad, mientras que enfermería sitúa al dispositivo como principal driver de valor. Economía de la salud es la única perspectiva en la que la seguridad/tolerabilidad aporta una contribución relevante, criterio que no contribuye desde la perspectiva de gestión. Para pacientes y gestión, las necesidades no cubiertas constituyen el criterio individual con mayor contribución (Figura D).

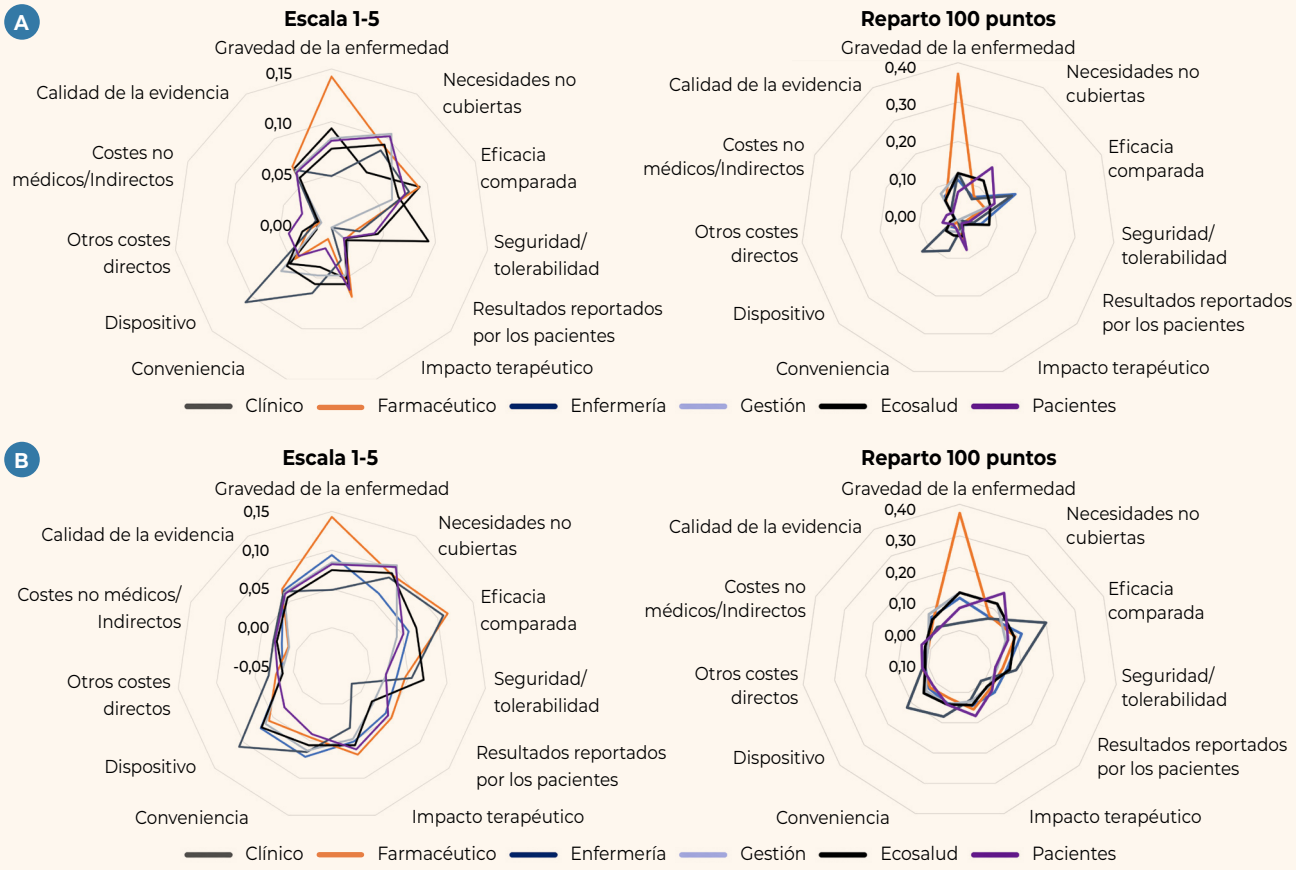
Figura C. Valor estimado final. A) denecimig vs. emicizumab y B) denecimig vs. efanesoctocog alfa



Fuente: autores a partir de las puntuaciones de los expertos (n=7).

ÍNDICE

Figura D. Contribución de cada criterio al valor estimado final por subgrupos bajo los métodos escala 1-5 y reparto de 100 puntos. A) denecimig vs. emicizumab. B) denecimig vs. efanesoctocog alfa



Fuente: puntuaciones de los expertos (n=7).

Los resultados del re-test fueron consistentes con los del test, con variaciones entre ambas rondas inferiores al 5% en todos los casos, ausencia de sesgos sistemáticos y una consistencia buena en tres de las cuatro series analizadas, lo que confirma la estabilidad de los valores estimados finales como reflejo de la opinión del comité.

DISCUSIÓN

Este MCDA ha permitido aplicar un enfoque metodológico transparente y multidisciplinar para la evaluación del valor de denecimig en la hemofilia A, facilitando la identificación de los impulsores de valor más relevantes desde las distintas perspectivas implicadas en la toma de decisiones. Los valores estimados finales obtenidos son superiores al rango habitualmente observado en MCDA similares realizados en enfermedades raras en España, lo que podría explicarse por el perfil de denecimig, que combina una eficacia superior a los comparadores con ventajas relevantes en conveniencia y dispositivo. Las principales limitaciones son la ausencia de autorización regulatoria de denecimig en el momento de realización del proyecto, la falta de comparaciones directas frente a los comparadores seleccionados y que el criterio de coste del tratamiento no pudo ser evaluado al no disponerse del precio del fármaco.

CONCLUSIONES

Mediante la metodología MCDA, denecimig ha sido evaluado por un comité multidisciplinar como un fármaco que aporta valor añadido en el tratamiento de la hemofilia A con y sin inhibidor en España, frente a emicizumab y efanesoctocog alfa. Los valores estimados finales promedio del comité oscilaron entre 0,56 y 0,61 frente a emicizumab, y entre 0,60 y 0,62 frente a efanesoctocog alfa, sobre una escala de -1 a +1, siendo consistentes entre los dos métodos de ponderación empleados y robustos en el análisis de sensibilidad. Este tipo de ejercicios permiten identificar dónde radica el valor de las intervenciones sanitarias, fomentan la comunicación entre los distintos agentes implicados y pueden servir de referencia en la toma de decisiones sobre evaluación, financiación y acceso en España.

ÍNDICE

1

CONTEXTO, JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

En este apartado se describe el contexto clínico de la hemofilia A y las necesidades no cubiertas que persisten a pesar de los avances terapéuticos, así como la justificación de recurrir a la metodología MCDA para su evaluación. Asimismo, se detallan los objetivos que ha perseguido el presente proyecto.

1.1. CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La hemofilia A es una enfermedad rara, congénita y de herencia recesiva ligada al cromosoma X, cuya principal sintomatología es un trastorno hemorrágico crónico causado por un déficit o la disfunción de los factores de coagulación[1–3]. Una de las principales complicaciones de la patología es el desarrollo de inhibidores del factor VIII, un fenómeno que condiciona de forma significativa la eficacia de la terapia profiláctica habitual y obliga a recurrir a estrategias terapéuticas alternativas[4]. El desarrollo de inhibidores contra el factor VIII afecta a aproximadamente al 20-30 % de los pacientes con hemofilia A grave y a un porcentaje menor de quienes presentan formas leves o moderadas. Estos pacientes muestran además una tasa anual de sangrados más elevada, con complicaciones derivadas como hemartrosis, hematomas, hematuria y dolores articulares, en comparación con aquellos que no presentan inhibidores[5]. A pesar de los avances terapéuticos de los últimos años, persisten importantes necesidades no cubiertas en la hemofilia A, como el sangrado residual bajo profilaxis[6], la progresión de la artropatía hemofílica[7] y la carga asociada a la frecuencia y vía intravenosa de las terapias sustitutivas[8].

En este contexto de creciente complejidad terapéutica, los métodos de evaluación tradicionales basados exclusivamente en criterios de coste-efectividad resultan insuficientes para capturar todas las dimensiones de valor relevantes en enfermedades raras como la hemofilia A[9]. El análisis de decisión multicriterio (MCDA, por sus siglas en inglés) surge como una metodología complementaria que permite incorporar de forma explícita y transparente múltiples criterios de valor (clínicos, humanísticos, económicos y contextuales) en el proceso de evaluación de tecnologías sanitarias, integrando las perspectivas de diferentes agentes: clínicos, farmacéuticos hospitalarios, gestores y representantes de pacientes[10,11]. A diferencia de los enfoques unidimensionales, el MCDA facilita la estructuración del debate entre expertos, hace visibles las diferencias de opinión y permite ponderar los criterios en función de su relevancia relativa para cada indicación[10]. Su uso en enfermedades raras está avalado por un número creciente de publicaciones y experiencias en España y Europa[12–14], incluyendo su implementación en el proceso de evaluación de medicamentos huérfanos del *Servei Català de la Salut*[12]. En este marco, el presente proyecto aplica la metodología MCDA para evaluar el valor de denecimig en el tratamiento de la hemofilia A, con el objetivo de aportar evidencia estructurada que apoye la toma de decisiones sobre su evaluación, financiación y acceso.

El presente informe se estructura en cinco apartados principales. Tras esta introducción y los objetivos del proyecto, el apartado 2 describe la metodología MCDA empleada y el marco de criterios seleccionado. El apartado 3 recoge los aspectos clave de la hemofilia A y de denecimig que sustentan la evaluación. El apartado 4 presenta los resultados del MCDA, incluyendo las ponderaciones de los criterios, las puntuaciones otorgadas por los expertos, los valores estimados finales y el análisis de consistencia test-retest. Finalmente, los apartados 5 y 6 recogen la discusión y las conclusiones del proyecto.

1.2. OBJETIVOS

El objetivo del proyecto fue identificar, a través de un MCDA, el valor que aporta un nuevo tratamiento profiláctico para la hemofilia A como es denecimig en comparación con dos alternativas relevantes, emicizumab y efanesoctocog alfa.

Además, el proyecto busca ofrecer evidencia estructurada y transparente que apoye la toma de decisiones en este ámbito clínico y promover un uso óptimo de los recursos sanitarios en beneficio de una población especialmente vulnerable como esta.

2

METODOLOGÍA DEL PROYECTO: EL MCDA

En este apartado se presenta la metodología MCDA empleada en el proyecto, incluyendo sus fundamentos, el marco de criterios de referencia utilizado (Orphar-SEFH) y las distintas etapas seguidas para su aplicación, desde la selección de los criterios hasta la presentación de los resultados.

2.1. EL MCDA Y EL MARCO EVIDEM

El MCDA es una metodología que permite estructurar de forma transparente, explícita y colaborativa la evaluación de intervenciones sanitarias, integrando simultáneamente múltiples criterios de valor (clínicos, humanísticos, económicos y contextuales) y las perspectivas de distintos agentes implicados en la toma de decisiones[15]. A diferencia de los enfoques unidimensionales, el MCDA hace visibles las diferencias de opinión entre expertos, permite ponderar los criterios según su relevancia relativa para cada indicación y facilita una evaluación sistemática basada en la evidencia científica disponible. Se presenta, por tanto, como una herramienta complementaria a los métodos convencionales de evaluación económica.

Metodológicamente, todo MCDA contempla las siguientes etapas o principios comunes[16]:

1. **Definición del problema:** identificar los objetivos, el tipo de decisión, las alternativas, los miembros que conformarán el comité y los resultados requeridos.

2. **Selección de los criterios:** identificar y estructurar los elementos de valor o criterios que resultan importantes para evaluar las alternativas en cuestión.

3. **Medición de las alternativas:** reunir la evidencia disponible para cada criterio.

4. **Ponderación de los criterios:** conocer la importancia relativa que cada miembro del comité da a cada criterio en función de sus preferencias individuales.

5. **Puntuación de las alternativas:** conocer la puntuación que da cada miembro a cada criterio según el valor que estima que aportan las alternativas en cada uno de ellos.

6. **Cálculo del valor total de las alternativas:** agregar las puntuaciones de las alternativas, ponderadas por los pesos de los criterios, para obtener el valor total.

7. **Interpretación de resultados:** matizar e interpretar los resultados del MCDA, incluyendo un análisis de sensibilidad, para apoyar la toma de decisiones.

A la hora de determinar los posibles criterios que son relevantes en la toma de decisión, existen dos opciones: se puede crear un marco ad hoc específico para esa decisión en concreto o utilizar un marco estándar y adaptarlo a dicha situación. Uno de los marcos estándar más comunes es el marco EVIDEM (*Evidence and Value: Impact on DEcisionMaking*) que establece una serie de criterios y procedimientos operativos para la evaluación multi-criterio de prioridades sanitarias[17].

En general, los criterios o elementos de valor a considerar en la decisión pueden ser de 2 tipos:

- **Cuantitativos:** cuantificables desde un punto de vista universal. Definen el valor intrínseco de una intervención en un determinado contexto.

- **Cualitativos:** no cuantificables desde un punto de vista universal y relacionados con el contexto, las prioridades y capacidades del sistema, etc.

Estos criterios de decisión deben cumplir ciertos requisitos metodológicos[18]:

1. **Integridad:** Se incluyen todos los componentes que conforman el valor intrínseco de la intervención.

2. **No redundancia:** Los componentes no deben estar duplicados.

3. **Independencia mutua**: La puntuación de cada componente es independiente de la puntuación de los demás componentes.

4. **Operatividad:** Cada componente se define sin ambigüedad. Los datos sobre los que basar la evaluación deben estar disponibles.

En España, el grupo de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Orphar-SEFH) creó un marco específico para la aplicación de MCDA en el ámbito de los medicamentos huérfanos a partir del marco EVIDEM[19]. Tras la experiencia acumulada en evaluaciones realizadas entre 2018 y 2022, el grupo Orphar-SEFH publicó en 2023 un análisis de dichas evaluaciones que dio lugar a una versión optimizada del marco, con criterios redefinidos y un set consolidado de criterios[20]. El marco resultante se compone de 12 criterios agrupados en 3 dimensiones; dos cuantitativas (relacionadas con la enfermedad y el tratamiento) y una cualitativa (criterios contextuales) (Tabla 1)[20].

Tabla 1. Criterios del Marco MCDA de medicamentos huérfanos para España

DIMENSIONES CUANTITATIVAS	CRITERIOS CUANTITATIVOS
Criterios relacionados con la enfermedad	1. Gravedad de la enfermedad
	2. Necesidades no cubiertas de la enfermedad
Criterios relacionados con el tratamiento	3. Efectividad/eficacia
	4. Seguridad/tolerabilidad
	5. Resultados reportados/percibidos por los pacientes
	6. Impacto terapéutico
	7. Otros costes médicos
	8. Costes no médicos o indirectos
	9. Nivel de la evidencia y grado de recomendación
DIMENSIÓN CUALITATIVA	**CRITERIOS CUALITATIVOS**
Criterios contextuales	1. Capacidad del sistema y uso adecuado del tratamiento
	2. Objetivos establecidos e intereses específicos
	3. Prioridad de acceso a la población

Fuente: elaboración propia a partir de Orphar-SEFH (2023)[20]

2.2. METODOLOGÍA DEL PROYECTO

Este MCDA se realizó a través de un comité multidisciplinar formado por 7 expertos, que incluyó distintos perfiles (clínico, enfermería, farmacia hospitalaria, gestión sanitaria, economía de la salud y pacientes) (Tabla 2).

Tabla 2. Composición del Comité multidisciplinar de Expertos del MCDA

PERFIL	EXPERTO	AFILIACIÓN
Clínico	Víctor Jiménez Yuste	Hematólogo del Hospital de la Paz
	Olga Benítez Hidalgo	Hematóloga del Hospital Vall d'Hebron. Vocal de la Sociedad Española de Hemostasia y Trombosis
Farmacéutico de hospital	Juan Carlos Juárez Jiménez	Farmacéutico hospitalario del Hospital Vall d'Hebron y Presidente del Grupo de Hemoderivados de la SEFH
Enfermera	Jessica Leonor Aguilera Rodríguez	Enfermera Coordinadora de EECC y Data Manager. Servicio de Hematología, Aula de Hematología, Hospital Materno Infantil de Málaga
Gestor	José Luis Poveda	Gerente del Hospital de la Fe
Economista	Álvaro Hidalgo Vega	Catedrático de Economía de la Salud de la Universidad de Castilla la Mancha. Presidente de la Fundación Weber
Pacientes	Daniel-Anibal García Diego	Presidente de la Federación Española de Hemofilia (FEDHEMO)

El MCDA se llevó a cabo en 2 reuniones de expertos. De manera detallada, el MCDA se desarrolló a través de las siguientes etapas:

Paso 1: Formación sobre MCDA (1ª reunión del MCDA) y selección de criterios a incluir.

Una primera reunión virtual dio inicio al proyecto, detallando el enfoque analítico y las distintas fases a seguir. Asimismo, se proporcionó formación en el MCDA y se validó el marco (o set de criterios) más adecuado para evaluar el fármaco. Se acordó que el marco a seguir fuera el de Orphar-SEFH[19,20], incorporando además dos criterios adicionales propuestos por el comité: conveniencia y dispositivo, dada su relevancia específica en el contexto de la hemofilia A. Por otro lado, se acordó no utilizar los criterios contextuales para este MCDA (Tabla 3).

Tabla 3: Criterios seleccionados por los expertos (dentro del marco Orphar-SEFH)

DIMENSIONES CUANTITATIVAS	CRITERIOS CUANTITATIVOS
Criterios relacionados con la enfermedad	Gravedad de la enfermedad*
	Necesidades no cubiertas de la enfermedad*
Criterios relacionados con el tratamiento	Efectividad/eficacia **
	Seguridad/tolerabilidad **
	Resultados reportados/percibidos por los pacientes **
	Impacto terapéutico*
	Conveniencia**
	Dispositivo**
	Otros costes médicos **
	Costes no médicos/indirectos**
	Calidad/nivel de evidencia y grado de recomendación*

Notas: *Criterio absoluto: no contempla comparaciones entre intervenciones. Su puntuación oscila en una escala de entre 0 y 5, siendo 0 el valor más bajo y 5 el más alto. **Criterio relativo: se compara con una alternativa. Su puntuación oscila por tanto entre -5 (mucho peor que el comparador) y 5 (mucho mejor que el comparador).

Paso 2: Ponderación de los criterios (offline).

Tras la primera reunión y desde la perspectiva individual de cada uno, los expertos asignaron de forma offline, un peso o ponderación a cada uno de los criterios seleccionados, en función de su importancia relativa. Para una mayor robustez metodológica, se pidió a los expertos que ponderaran cada criterio mediante dos métodos: en base a una escala de 1 a 5 puntos, siendo 1 la menor importancia y 5 la máxima (método 1-5) y en base al reparto de 100 puntos entre todos los criterios, según su importancia (método 100 puntos).

Paso 3: Elaboración y validación de la matriz de evidencia.

Weber recopiló la evidencia científica disponible en la literatura sobre la intervención evaluada y la enfermedad a la que se dirige. Esta evidencia, que fue validada y complementada por los dos clínicos del comité, sirvió de base para la evaluación de los criterios. La fecha de cierre de evidencia fue el 17 de febrero de 2026.

Paso 4: Puntuación individual de las alternativas (offline).

Cada uno de los miembros del comité de expertos puntuó la patología y el tratamiento (denecimig frente a emicizumab y efanesoctocog alfa respectivamente) en base a la matriz de evidencia y a su experiencia, justificando la puntuación para cada criterio. La escala de puntuación dependía de si el criterio era absoluto o relativo a la intervención de comparación. En el primer caso, la puntuación oscilaba entre 0 y 5 puntos, sien-

do 0 el valor más bajo y 5 el más alto. Para los criterios relativos, la escala oscilaba entre -5 y 5 puntos, donde +5 indicaba el máximo valor para denecimig y -5 el máximo valor para el comparador, reflejando así el rango completo de efectos comparativos.

Paso 5: Cálculo del valor total estimado de la intervención.

El valor estimado total de la intervención se obtuvo vinculando la ponderación de cada criterio con la puntuación otorgada en cada criterio, a través de un modelo lineal aditivo[21]:

$$V = \sum_{x=1}^{n} V_x = \sum_{x=1}^{n} \left(\frac{W_x}{\sum W_n} S_x \right)$$

Nota: **V:** valor estimado total; **Vx:** valor de contribución de cada criterio; **Wx:** peso de cada criterio; **∑Wn:** sumatoria de todos los pesos de los criterios; **Sx:** puntuación de cada criterio.

Paso 6: Discusión de los resultados (2ª reunión del MCDA).

Se celebró una reunión presencial con los expertos para discutir las puntuaciones asignadas y las justificaciones aportadas por cada miembro del comité para cada uno de los criterios.

Paso 7: Re-test (offline).

Con el fin de evaluar la consistencia, replicabilidad y validez interna del análisis, una semana después de la segunda reunión, Weber solicitó a los expertos que volvieran a puntuar los criterios de manera offline e individual y que acompañarán las puntuaciones de un racional o argumento.

Paso 8: Presentación de resultados y difusión.

La metodología y resultados del MCDA se recogieron en un borrador de informe de resultados que fue revisado y validado por los expertos.

3

ASPECTOS CLAVE DE LA HEMOFILIA A Y DENECIMIG

En este apartado, se resume la información más relevante recabada sobre la patología y el tratamiento evaluado, así como los comentarios que aportaron los expertos al respecto durante el debate, a partir de su experiencia y conocimiento.

3.1. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO A EVALUAR

Denecimig es un anticuerpo biespecífico de nueva generación diseñado para mimetizar la función del factor VIII activado (FVIIIa) mediante la unión simultánea al factor IXa y al factor X, promoviendo así la generación de trombina en ausencia de administración exógena de FVIII[22]. En este contexto, representa una estrategia terapéutica profiláctica para la hemofilia A orientada a restablecer la actividad hemostática tanto en pacientes con inhibidores frente al FVIII como en aquellos sin inhibidores.

Se basa en un tipo de administración subcutánea con un inyector tipo pluma ya preparado (volumen fijo de 0,8 mL), basado en esquemas posológicos que pretenden cubrir desde dosificaciones semanales hasta mensuales, con una dosificación basada en tres franjas de peso (<15kg, 15-45kg y >45kg)[22].

El fármaco aún no está autorizado por la EMA ni por la FDA como producto comercial en Europa/EE. UU., aunque se han iniciado trámites regulatorios recientes[23].

3.2. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La hemofilia A es una enfermedad rara, congénita y de herencia recesiva ligada al cromosoma X, caracterizada por hemorragias derivadas del déficit o la disfunción del factor VIII (FVIII) de la coagulación[1–3]. Debido a su patrón de herencia, la enfermedad afecta principalmente a hombres, aunque las mujeres portadoras heterocigotas pueden presentar manifestaciones hemorrágicas, generalmente de intensidad leve a moderada[2]. Existen dos tipos de hemofilia: la hemofilia A, que comprende un total del 80-85 % de todos los casos de hemofilia, causada por mutaciones heredadas o mutaciones *de novo* en el FVIII, y la hemofilia B, en torno al 15-20 % de los casos, provocada por alteraciones genéticas en el factor IX (FIX) de coagulación[24,25].

Dado que el FVIII desempeña un papel esencial en la cascada coagulación, su disminución o disfunción provoca coágulos sanguíneos con una estructura frágil y fácilmente desintegrables[26,27]. Como consecuencia, las personas con hemofilia A presentan un riesgo elevado de sangrado, tanto en traumatismos mínimos como de forma espontánea, principalmente en articulaciones, músculos o a nivel intracraneal[1,3,24].

Durante las últimas décadas, el tratamiento para la hemofilia A ha experimentado un notable progreso gracias a la disponibilidad de concentrados de factores de coagulación eficaces y seguros. Estos avances permiten aplicar una profilaxis a largo plazo a pacientes de cualquier gravedad, siendo especialmente relevante en los casos graves y empezando desde la infancia[2,3,28]. Actualmente, la profilaxis permite al individuo realizar una vida casi normal, reduciendo considerablemente el sangrado, el daño asociado y la morbilidad[29,30]. Según su mecanismo de acción, la profilaxis puede realizarse con terapias de reemplazo del factor de coagulación deficitario (de vida media corta o vida media extendida) o terapias de no reemplazo, como los anticuerpos biespecíficos[1,2]. Sin embargo, la administración de terapias de reemplazo del FVIII puede producir, en algunos de los pacientes, el desarrollo de anticuerpos inhibidores contra el FVIII[31].

A nivel global, se calcula que en 2022 la hemofilia A afectaba aproximadamente a 208.957 personas, siendo el 91 % de los casos hombres[32]. Según la *World Federation of Hemophilia*, la prevalencia estimada de hemofilia A es de 17,1 por cada 100.000 hombres y de 6,0 por cada 100.000 hombres en su forma más severa[25,32]. En España, el *Informe ReeR 2024: Situación de las Enfermedades Raras en España* recoge que la prevalencia nacional de la hemofilia A era de 7,74 por cada 100.000 habitantes en 2022, con 3.662 pacientes vivos[33]. Tomando ese dato como referencia de prevalencia y las proyecciones poblacionales de España[34], se estima que el número de personas con hemofilia A en el país podría ascender a 3.863 en 2026, 3.909 en 2027 y 3.950 en 2028.

En cuanto a la incidencia en el desarrollo de inhibidores, en pacientes con hemofilia A grave es del 25 %-35 % y del 5 %-10 % en pacientes con hemofilia A leve y moderada[35,36]. Según la guía terapéutica para la hemofilia

elaborada por el Ministerio de Sanidad, la prevalencia estimada de personas con hemofilia A con inhibidores es del 12 %, dado el carácter transitorio de los anticuerpos en algunos casos[37].

3.2.1. Diagnóstico y clasificación

Las personas que presentan antecedentes clínicos con alguno de los siguientes síntomas, a menudo desde edades tempranas, deben considerarse susceptibles de padecer hemofilia: (A) tendencia a sufrir hemorragias con facilidad, (B) aparición de sangrados espontáneos, especialmente en articulaciones, músculos o tejidos blandos o (C) sangrados excesivos tras lesiones o procedimientos quirúrgicos[2].

Ante la sospecha clínica, el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) constituye la prueba de referencia inicial en el estudio de la hemofilia, al evaluar la integridad de la vía intrínseca de la coagulación, en la que interviene el FVIII[27]. Ante un TTPa prolongado, el diagnóstico se completa mediante la determinación cuantitativa de los factores de coagulación, lo que permite identificar de forma específica el déficit de FVIII y confirmar el diagnóstico de hemofilia A[24,27,38,39].

Debe sospecharse la presencia de inhibidores de nueva aparición en cualquier paciente con hemofilia A que presente una respuesta clínica inadecuada a la terapia de reemplazo con concentrados de factores de coagulación. El diagnóstico de la hemofilia A con inhibidores se realiza mediante la detección y cuantificación de los inhibidores con el ensayo de Bethesda, considerándose un resultado positivo un título >0,6 unidades Bethesda (BU) frente al FVIII[40].

Tras el diagnóstico, es esencial que los pacientes y sus familias reciban evaluación y orientación genética, con el propósito de detectar posibles afectados o portadores[41], aspecto especialmente relevante en las decisiones reproductivas[41].

El estudio de Aznar et al. (2009)[42] llevó a cabo un cribado genético en 695 pacientes con hemofilia A (33,4 % del total de 2.081 pacientes incluidos en España), siendo las mutaciones de cambio de sentido y las inversiones los tipos más comunes, con un 37,3 % y un 30,1 %, respectivamente. La actualización del estudio, publicada en 2018, mostró un aumento significativo en el porcentaje de pacientes sometidos a cribado genético en comparación con la investigación previa[43].

3.3. CRITERIOS CUANTITATIVOS

3.3.1. Gravedad de la enfermedad

La hemofilia A se clasifica en tres categorías según su gravedad: leve, moderada y grave (Tabla 4). Esta clasificación se basa en los niveles de actividad del FVIII[24,41]. Los casos leves suelen detectarse a edades más avanzadas, los moderados entre los 5-6 años y, los graves, durante los dos primeros años de vida[2].

Tabla 4. Clasificación y edad del diagnóstico de la hemofilia A según gravedad

SEVERIDAD	EDAD AL DIAGNÓSTICO	NIVEL DE FACTOR DE COAGULACIÓN	EPISODIOS DE SANGRADO
Leve	Edad avanzada	5-<40 % respecto a valores de referencia	Hemorragia grave con traumatismo grave o cirugía, hemorragia espontánea poco frecuente
Moderado	5-6 años	1-5 % respecto a valores de referencia	Sangrado espontáneo ocasional, sangrado prolongado con traumatismos menores o cirugía
Grave	<2 años	<1 % respecto a valores de referencia	Hemorragia espontánea en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de un problema hemostático identificable

Fuente: Santagostino (2020)[2]

3.3.1.1. Pronóstico y mortalidad

La mortalidad en personas con hemofilia A ha tendido a disminuir en las últimas décadas, gracias a avances en el tratamiento, el manejo médico y el acceso a nuevas terapias. Entre las principales causas de fallecimiento se encuentran las hemorragias, siendo las hemorragias intracraneales o en el canal espinal las de mayor gravedad[27,44], pudiendo originarse éstas tanto por traumatismos como de forma espontánea, requiriendo ambas atención médica inmediata[45]. También siguen siendo una causa prevalente de muerte en personas con hemofilia las enfermedades hepáticas y el cáncer[44,46–48]. Una revisión sistemática y meta-análisis determinó que la razón estandarizada de mortalidad por todas las causas en pacientes con hemofilia A es de 1,93 (IC95%: 1,38–2,70; I^2 = 97%) en comparación con la mortalidad de la población general[46].

Especialmente, durante las décadas de 1980 y 1990, las infecciones por VIH y VHC adquiridas a través de transfusiones sanguíneas representaron una de las principales causas de mortalidad de esta población[49]. Con respecto a los pacientes que desarrollan inhibidores, la evidencia disponible en este aspecto sigue siendo heterogénea, aunque la mayoría de ellos coinciden en que estos pacientes cursan la enfermedad con una mayor carga clínica y mayor riesgo de complicaciones, así como un aumento de la mortalidad[50–52].

En España, el *Informe ReeR 2024: Situación de las Enfermedades Raras en España* documenta un total de 335 fallecimientos de personas con hemofilia A entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2021, de los cuales 279 fueron hombres y 56 mujeres[33].

3.3.1.2. Morbilidad

La hemofilia A tiene un impacto significativo en la vida de los pacientes debido a la cronicidad y progresión de la enfermedad, y sus comorbilidades asociadas. Su principal característica, el sangrado excesivo, tiene consecuencias como una mayor probabilidad de hemorragia intracraneal y de problemas musculoesqueléticos, como la artropatía hemofílica, el dolor crónico y la reducción de la masa muscular, lo que contribuye a una marcha anormal y una predisposición a caídas, problema especialmente grave en la población envejecida[53,54].

Un estudio realizado en 1.592 hombres de mediana edad (45-64 años) con hemofilia A mostró además que estos pacientes vivían con mayor ansiedad y depresión en comparación con la población masculina general de Estados Unidos[55]. En personas mayores, las comorbilidades mencionadas se intensifican. El estudio S+PHERA realizó un seguimiento durante 5 años a personas con más de 60 años, comparándolo con personas de más de 60 años sin hemofilia. En general, las personas con hemofilia tenían más comorbilidades que sus pares sin hemofilia, principalmente debido a la acumulación de las consecuencias musculoesqueléticas de episodios hemorrágicos mal tratados y enfermedades hepáticas derivadas de infecciones virales transmitidas por la sangre[56].

3.3.1.3. Calidad de vida

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) de los pacientes con hemofilia se deteriora progresivamente a medida que avanza la enfermedad. Las comorbilidades mencionadas en el apartado anterior generan, a su vez, fatiga y limitaciones en la realización de actividades sociales, físicas y de ocio[58].

Este cansancio crónico y dolor muscular y articular también se refleja en un mayor ausentismo escolar en los casos de hemofilia A infantil o mayor ausentismo laboral en adultos, mayor número de hospitalizaciones, un estado ortopédico significativamente peor y experiencias más dolorosas debido a la artropatía multiarticular[58], lo que complica realizar con normalidad las actividades de la vida cotidiana.

Malec et al.[6] realizaron una encuesta a nivel mundial en la que se recopilaron datos de 1.418 pacientes con hemofilia, de los cuales 1.134 presentaban hemofilia A, todos ellos en tratamiento profiláctico, entre julio de 2023 y marzo de 2024. Del total de la muestra, el 6% de los participantes tenía inhibidores. A pesar de recibir pro-

filaxis, una proporción considerable de pacientes refirió evitar la actividad física, ya sea con frecuencia (43 %) o en ocasiones (48 %). Este patrón fue especialmente evidente en países como Francia (56 %), China (53 %), Alemania (48 %) y España (42 %), donde la mayoría manifestó evitarla con frecuencia. En relación con el impacto emocional y funcional de la enfermedad, los pacientes informaron experimentar miedo o preocupación asociados a la hemofilia (43 %), nerviosismo o ansiedad (32 %) y falta constante de energía (26 %), entre otros. En otro estudio realizado en Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido por hematólogos-oncólogos, se recogió el impacto de la hemofilia A en la CVRS mediante el EuroQol 5-dimensiones 5-niveles (EQ-5D-5L). Las mayores diferencias entre las personas con hemofilia A y sin ella fueron que el 74,3% del primer grupo mostró dificultades para realizar actividades habituales y mayores problemas de movilidad (60%)[58].

A nivel nacional, un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico, llevado a cabo en 20 hospitales y dirigido por hematólogos, evaluó la CVRS en personas de 12 años o más diagnosticadas con hemofilia. Los resultados preliminares muestran que el 20 % de los participantes reportaron un impacto notable de la hemofilia en su vida cotidiana, siendo el tiempo libre y el ámbito laboral o académico las áreas más afectadas. Además, el 11,5 % de los participantes presentaron síntomas clínicos de ansiedad y depresión[59].

No obstante, la evidencia procedente de ensayos clínicos prospectivos muestra que la profilaxis se asocia a mejoras relevantes en la CVRS de las personas con hemofilia, lo que refleja el cambio en el perfil de la enfermedad experimentado en las últimas décadas[60].

3.3.2. Necesidades no cubiertas

Los avances terapéuticos de los últimos años han permitido mejorar tanto la esperanza como la calidad de vida de las personas con hemofilia A. No obstante, a pesar de los avances terapéuticos, los pacientes con hemofilia A continúan enfrentando importantes necesidades no cubiertas en términos de eficacia, seguridad y adherencia al tratamiento, así como una necesidad de mejoría en el desempeño de las actividades del día a día (Figura 1).

Figura 1. Principales necesidades no cubiertas en la hemofilia A

Protección frente a sangrados

En algunas personas con hemofilia la profilaxis es insuficiente para protegerla frente a sangrados y sangrados en articulaciones

Salud articular

Independientemente del tratamiento actual, las personas con hemofilia suelen presentar un deterioro articular considerable, dolor, artropatía y necesidad de cirugía

Barreras físicas

Las personas con hemofilia siguen sufriendo cargas físicas y un mal funcionamiento físico, lo que limita su participación en actividades físicas cotidianas y recreativas

Calidad de vida

A pesar del creciente acceso a terapias aprobadas, las personas con hemofilia siguen teniendo una calidad de vida mermada y experimentan una carga física, emocional, psicológica y social considerable

Administración

Las terapias actuales para la hemofilia pueden estar asociadas con una gran carga de preparación y administración, lo que puede afectar negativamente a la adherencia del paciente

Trabajo y escuela

Muchas personas con hemofilia siguen sufriendo el grave impacto de la enfermedad y su tratamiento en su estilo de vida, educación, trabajo y productividad

Fuente: elaboración propia.

3.3.2.1. Eficacia insuficiente en algunos pacientes

Aunque las terapias profilácticas actuales reducen los episodios hemorrágicos, una proporción considerable de pacientes sigue experimentando sangrados y daño articular. Estudios basados en datos del mundo real muestran que incluso con tratamiento profiláctico, muchos pacientes reportan al menos un episodio de sangrado al año y problemas articulares continuos, reflejando que la protección hemostática aún puede ser subóptima para algunos individuos[6]. Aunque las terapias sustitutivas de FVIII de vida media extendida han supuesto un avance profiláctico coste-efectivo, los resultados del ensayo clínico de fase III PROPEL demostraron que incluso con estas terapias de vida media extendida (EHL), el 58 % de los pacientes con niveles de factor del 1–3 % y el 36 % de los que alcanzaban niveles del 8–12 % continuaban experimentando episodios hemorrágicos[61]. Los anticuerpos biespecíficos tampoco logran solucionar esta problemática, pues los datos del mundo real muestran que hasta un 51 % de los pacientes tratados con emicizumab aún presentan episodios de hemorragia espontánea intercurrente[62].

Además, la literatura más reciente indica que, tanto el sangrado persistente como el dolor articular y la progresión de la artropatía hemofílica, siguen siendo fuentes significativas de morbilidad, a pesar de las mejoras en la profilaxis[7].

3.3.2.2. Seguridad y complicaciones a largo plazo

Aunque los tratamientos profilácticos han avanzado en cuanto a eventos adversos graves como fenómenos tromboembólicos, los tratamientos de reemplazo con factor VIII siguen asociados al desafío del desarrollo de inhibidores, uno de los problemas más graves y no totalmente resueltos, que complica el control de sangrado y requiere estrategias de tratamiento alternativas, como la inducción de tolerancia inmune (ITI)[8]. Por su parte, los anticuerpos biespecíficos, administrados por vía subcutánea, aún presentan tasas relevantes de reacciones en el sitio de inyección[63,64], lo que constituye un aspecto importante de cara a la adherencia al tratamiento.

3.3.2.3. Barreras de adherencia al tratamiento

Entre los obstáculos habituales de las infusiones intravenosas se encuentran: las dificultades para acceder a las venas, las inyecciones frecuentes y dolorosas, y las molestias que conlleva su administración, factores que contribuyen a una menor adherencia al tratamiento, lo cual puede traducirse en peores resultados clínicos, más sangrados y una mayor carga de enfermedad[8].

Por otro lado, el anticuerpo biespecífico emicizumab, aunque viene a resolver algunos problemas de la administración intravenosa mediante su administración subcutánea y tiempos de aplicación más flexibles (semanales, bisemanales o cada cuatro semanas), conllevan tiempos de preparación prolongados y complejos, siendo en algunos casos necesario mezclar varios viales. Además, su necesidad de una cadena de frío estable y su ajustes de dosis basada en el peso del paciente , hace que sea necesario revisar la dosis, sobre todo en niños en etapa de crecimiento[65]. Estas limitaciones ponen de manifiesto la necesidad de mejorar los métodos de administración y de desarrollar dispositivos más cómodos, precisos y fáciles de usar que mejoren la adherencia de los pacientes y, como consecuencia, su calidad de vida.

3.3.2.4. Actividades cotidianas

La evidencia científica muestra que la hemofilia A afecta de manera significativa a la vida diaria de los pacientes, incluso cuando éstos se encuentran en profilaxis[6]. Esto incluye limitaciones en las actividades físicas y sociales por miedo a los sangrados. Como mencionamos anteriormente, casi la mitad de las personas encuestadas evitaban a veces realizar este tipo de actividades, así como restricciones autoimpuestas en las actividades de ocio[6]. Estas personas también muestran mayores dificultades en el ámbito laboral y educativo, acompañado en muchas ocasiones de un estado psicológico de ansiedad o estrés constante por la enfermedad[58].

3.3.3. Eficacia

A continuación, se resumen los principales datos de eficacia tanto de denecimig como de los dos comparadores seleccionados: emicizumab y efanesoctocog alfa. Cabe destacar que no existen ensayos clínicos de comparación directa (*head-to-head*) entre los fármacos evaluados en este MCDA, por lo que todas las comparaciones presentadas son indirectas y deben interpretarse con cautela. Adicionalmente, existe una diferencia poblacional relevante entre los comparadores: mientras que denecimig y emicizumab disponen de evidencia en pacientes con hemofilia A con y sin inhibidores, efanesoctocog alfa cuenta únicamente con datos en pacientes sin inhibidores. Esta asimetría debe tenerse en cuenta a la hora de comparar e interpretar los resultados.

Tabla 5. Principales características de los ensayos clínicos de la serie FRONTIER

ENSAYO	FASE	POBLACIÓN	N	DISEÑO	PAUTA	OBJETIVO PRINCIPAL
FRONTIER-1[66]	I/II	Adultos y adolescentes con HA con y sin inhibidores	48	Parcialmente aleatorizado, abierto	QW, QM	Seguridad, PK, PD y eficacia exploratoria
FRONTIER-2[67]	III	Adultos y adolescentes (≥12 años) con HA con y sin inhibidores	256	Abierto, aleatorizado	QW, QM	Eficacia (ABR), seguridad, PROs y PK
FRONTIER-4 rama 1*[68]	III (extensión abierta)	Adultos y adolescentes con HA con y sin inhibidores procedentes de FRONTIER-1	37	Abierto, no aleatorizado	Parte 1: Q2W (26 semanas). Parte 2: QW, Q2W o QM (hasta 5 años)	Eficacia de la pauta Q2W y seguridad a largo plazo
FRONTIER-4 rama 2*[68]	III (extensión abierta)	Adultos y adolescentes ≥12 años (n=365) y pacientes pediátricos de 1-11 años (n=61) con HA con y sin inhibidores, procedentes del resto de estudios del programa FRONTIER	426	Abierto, no aleatorizado	Parte 1: QW, Q2W o QM (26 semanas). Parte 2: QW, Q2W o QM (hasta 5 años)	Seguridad a largo plazo (en curso)
FRONTIER-5[69]	IIIb	Adultos y adolescentes (≥12 años) con HA con y sin inhibidores que cambian de emicizumab a denecimig	61	Abierto, un único brazo	QW	Seguridad, transición y preferencia del paciente

Nota: **HA:** hemofilia A; **QW:** semanal; **Q2W:** bisemanal; **QM:** mensual; **ABR:** tasa anual de sangrados; **PK:** farmacocinética; **PD:** farmacodinámica; **PROs:** resultados reportados por los pacientes. *FRONTIER-4 es el estudio de extensión abierta del programa. La rama 1 incorpora a los participantes procedentes de FRONTIER-1 y la rama 2 a los procedentes de FRONTIER-2, FRONTIER-3 y FRONTIER-5, de modo que constituye la extensión a largo plazo en curso, que continuará aportando datos de seguridad en las tres pautas de administración

Fuente: referencias detalladas en la tabla.

La principal variable de eficacia en hemofilia A es la tasa anual de sangrados tratados (ABR, del inglés *Annualized Bleeding Rate*). Desde una perspectiva profiláctica, un tratamiento se considera especialmente eficaz cuando logra que una proporción elevada de pacientes no presente episodios hemorrágicos tratados durante el periodo de seguimiento, dado que el objetivo fundamental de la profilaxis es la prevención del sangrado y no su manejo una vez producido. Esta variable se complementa con el porcentaje de pacientes con cero sangrados durante el periodo de estudio.

3.3.3.1. Tasa anual de sangrados tratados (ABR)

3.3.3.1.1. Pacientes con y sin inhibidores

En el ensayo FRONTIER-2, los participantes que cambiaron de profilaxis con FVIII a denecimig en pauta semanal (QW) presentaron una ABR de 2,51 (IC95%: 1,42–4,42), frente a 4,83 (IC95%: 3,59–6,51) durante el periodo previo con

FVIII, lo que supone una reducción del 48,0%. En el régimen mensual (QM), la ABR fue de 1,78 (IC95%: 1,17–2,71) frente a 3,10 (IC95%: 2,23–4,29) con FVIII previo, representando una reducción del 42,6%[67]. En el ensayo FRONTIER-4, la administración bisemanal (Q2W) de denecimig redujo la ABR de 1,76 a 0,38 (IC95%: 0,17–0,83)[68].

En pacientes con y sin inhibidores, el ensayo HAVEN 5 registró una ABR de 1,0 (IC95%: 0,53–1,85) con emicizumab QW y de 0,4 (IC95%: 0,18–1,09) con emicizumab Q4W[70], mientras que el ensayo HAVEN 4 mostró una ABR de 2,4 (IC95%: 1,4–4,3) con emicizumab Q4W en esta misma población[64].

3.3.3.1.2. Pacientes sin inhibidores

Para emicizumab, en el ensayo HAVEN 3 en pacientes sin inhibidores, el cambio de profilaxis con FVIII a emicizumab QW redujo la ABR de 4,8 (IC95%: 3,2–7,1) a 1,5 (IC95%: 1,0–2,3), una reducción del 68,8% mientras que con el régimen Q2W la ABR fue de 1,3 (IC95%: 0,8–2,3)[63].

En cuanto a efanesoctocog alfa, el ensayo XTEND-1 demostró una reducción de la ABR del 77%, pasando de 2,96 (IC95%: 2,00–4,37) con profilaxis previa con FVIII a 0,69 (IC95%: 0,43–1,11) con efanesoctocog alfa QW[71]. Los resultados comparativos se recogen en la Tabla 6.

Tabla 6. ABR media para sangrados tratados y proporción de pacientes con cero sangrados, por fármaco y frecuencia de administración

FÁRMACO	ENSAYO	FRECUENCIA	POBLACIÓN	ABR MEDIA (IC 95%)	REDUCCIÓN VS. FVIII	% 0 SANGRADOS
QM (denecimig) y Q4W (emicizumab)						
Denecimig	FRONTIER-2[67]	QM	Con/sin inh.	1,78 (1,17–2,71)	42,6%	65,3%
Emicizumab	HAVEN 4[64]	Q4W	Con/sin inh.	2,4 (1,4–4,3)	—	29,0%
Emicizumab	HAVEN 5[70]	Q4W	Con/sin inh.	0,4 (0,18–1,09)	—	55,6%
Q2W						
Denecimig	FRONTIER-4[68]	Q2W	Con/sin inh.	0,38 (0,17–0,83)	—	84,0%
Emicizumab	HAVEN 3[63]	Q2W	Sin inh.	1,3 (0,8–2,3)	—	40,0%
QW						
Denecimig	FRONTIER-2[67]	QW	Con/sin inh.	2,51 (1,42–4,42)	48,0%	66,3%
Emicizumab	HAVEN 5[70]	QW	Con/sin inh.	1,0 (0,53–1,85)	—	65,5%
Emicizumab	HAVEN 3[63]	QW	Sin inh.	1,5 (0,9–2,5)	68,8%	50,0%
Efanesoctocog alfa	XTEND-1[71]	QW	Sin inh.	0,69 (0,43–1,11)	77,0%	65,0%

Nota: **QW:** una vez por semana; **Q2W:** cada dos semanas; **QM/Q4W:** una vez al mes/cada cuatro semanas; **Con/sin inh.:** pacientes con y sin inhibidores del FVIII.

Nota2: los dos valores de Q4W para emicizumab corresponden a ensayos con poblaciones y diseños distintos; HAVEN 4 incluyó pacientes con y sin inhibidores con un régimen de carga previo, mientras que HAVEN 5 analizó únicamente el régimen de mantenimiento.

Fuentes: referencias detalladas en la tabla

3.3.3.2. Datos farmacodinámicos

Desde una perspectiva farmacodinámica, el estudio de Kreilgaard et al.[72] evidenció que denecimig requiere concentraciones aproximadamente 15 veces inferiores a las de emicizumab para alcanzar niveles equivalentes de generación de trombina. Este hallazgo pone de manifiesto una mayor potencia intrínseca frente a otros anticuerpos biespecíficos miméticos de FVIII actualmente disponibles, lo que se atribuye a la optimización de sus epítopos de unión a FIXa y FX y a una mayor eficiencia en la formación del complejo tenasa funcional.

3.3.4. Seguridad

A continuación, se resumen los principales datos de seguridad y tolerabilidad tanto de denecimig como de emicizumab y efanesoctocog alfa. Al igual que en el criterio de eficacia, todas las comparaciones son indirectas al no existir ensayos clínicos *head-to-head*. La misma asimetría poblacional aplica también en este caso: denecimig y emicizumab disponen de datos en pacientes con y sin inhibidores, mientras que efanesoctocog alfa solo cuenta con evidencia en pacientes sin inhibidores.

3.3.4.1. Seguridad de denecimig

En el ensayo FRONTIER-2, la profilaxis con denecimig QW y QM fue generalmente bien tolerada. La proporción de pacientes con al menos un evento adverso (EA) fue del 72,4% en QW y del 66,3% en QM. Los EAs graves representaron el 4,1% en ambos regímenes y no se notificaron eventos de interés especial (incluyendo eventos tromboembólicos o microangiopatía trombótica) ni muertes. Las reacciones en el lugar de inyección (RLI) fueron el EA más frecuente, ocurriendo en el 12,2% de los pacientes en QW y en el 8,2% en QM. No se detectaron anticuerpos ni inhibidores frente al FVIII[67].

En el ensayo FRONTIER-4 con denecimig Q2W, el 54% de los pacientes presentó al menos un EA. Se notificaron 2 EAs graves (5%), ninguno considerado relacionado con el fármaco, y 2 EAs de interés especial (5%), consistentes en reacciones leves y transitorias en el lugar de inyección. Un paciente presentó anticuerpos contra el fármaco, sin repercusión en la farmacocinetica o clínica[68].

3.3.4.2. Seguridad de emicizumab

Pacientes con y sin inhibidores

En los ensayos HAVEN 4 y HAVEN 5, que incluyeron pacientes con y sin inhibidores, el perfil de seguridad de emicizumab fue favorable. En HAVEN 4, el 73% de los pacientes Q4W experimentó al menos un EA, sin EAs graves ni eventos de interés especial. En HAVEN 5, el 86,2% de los pacientes QW y el 70,4% de los pacientes Q4W presentaron al menos un EA. Se notificaron EAs graves en el 6,9% (QW) y el 3,7% (Q4W), y un evento de interés especial en el grupo Q4W (3,7%). Las RLI fueron el EA más frecuente en ambos ensayos. Solo un paciente en HAVEN 4 desarrolló anticuerpos antifármaco[64,70].

Pacientes sin inhibidores

En pacientes sin inhibidores, el ensayo HAVEN 3 mostró un EA grave en el 2,8% de los pacientes QW y en el 8,6% en Q2W, sin eventos de interés especial en ningún régimen. No se detectaron anticuerpos antifármaco ni inhibidores frente al FVIII. Las RLI fueron el EA más habitual (25% QW; 20% Q2W)[63]. En el estudio HOHOEMI, el único EA relacionado con el tratamiento fue una RLI, sin anticuerpos antifármaco ni inhibidores frente al FVIII[73].

3.3.4.3. Seguridad de efanesoctocog alfa

En el ensayo XTEND-1, el 81% de los pacientes en profilaxis presentó al menos un EA, con un 10% de EAs graves. No se registraron eventos tromboembólicos, reacciones anafilácticas ni inhibidores frente al FVIII.

Los EAs más frecuentes fueron cefalea (20%), artralgia (16%) y dolor de espalda (6%). Un 3% de los pacientes desarrolló anticuerpos antifármaco de forma transitoria y sin impacto clínico. No obstante, existen comunicaciones post-comercialización que describen el desarrollo de inhibidores frente al FVIII en pacientes previamente tratados que iniciaron profilaxis con efanesoctocog alfa, y se les cambió el tratamiento a un anticuerpo biespecífico[71,74].

3.3.5. Resultados reportados por los pacientes comparados

Los resultados reportados por los pacientes (PROs) recogen de forma subjetiva diferentes aspectos de la calidad de vida, la carga del tratamiento y la función física. Una limitación relevante de este criterio es la heterogeneidad de los instrumentos de medida utilizados entre los distintos ensayos: los estudios FRONTIER emplean el Hemo-TEM (carga del tratamiento) y el PedsQL (función física), mientras que los ensayos HAVEN utilizan el Haem-A-QoL (función física y calidad de vida global), y los ensayos XTEND el Haem-A-QoL (función física en adultos), el Hemo-QoL (calidad de vida en población pediátrica), el PROMIS (Pain Intensity Score) (intensidad del dolor) y el Hemophilia Joint Health Score (HJHS) (salud articular). Esta falta de uniformidad impide realizar comparaciones directas entre fármacos en este criterio, por lo que los datos se presentan de forma descriptiva por ensayo.

3.3.5.1. Carga del tratamiento

En el ensayo FRONTIER-2, los pacientes tratados con denecimig QW y QM presentaron una reducción media de –9,7 puntos en la puntuación total del Hemo-TEM a la semana 52, indicando una disminución de la carga del tratamiento. Una mejoría clínicamente significativa (≥8 puntos) se observó en 84 de 182 participantes (46%)[75]. En el ensayo pediátrico FRONTIER-3, la puntuación media del Hemo-TEM infantil pasó de 32,0 al inicio a 15,8 en la semana 26, con un cambio medio de –16,2 puntos[76]. En el ensayo FRONTIER-5, las puntuaciones del Hemo-TEM oscilaron entre –3,5 y –6,2, sin alcanzar el umbral de relevancia clínica de ≥8 puntos[69].

Los ensayos HAVEN y XTEND no utilizaron el Hemo-TEM, por lo que no es posible comparar la carga del tratamiento entre fármacos mediante este instrumento.

3.3.5.2. Función física y calidad de vida

En el ensayo FRONTIER-2, se registró una mejora media de +4,0 puntos en el dominio de función física del PedsQL, y el 72% de los participantes reportaron una mejoría en la función física mediante el Patient Global Impression of Change (PGI-C)[75].

En los ensayos HAVEN 3 y HAVEN 5 de emicizumab, la subescala de salud física del Haem-A-QoL mostró mejoras de –16,0 puntos (QW) y –12,5 puntos (Q2W) en HAVEN 3, y de –20,20 puntos (QW) y –22,14 puntos (Q4W) en HAVEN 5. La calidad de vida global medida por el Haem-A-QoL mejoró en –10,14 puntos (QW) y –17,61 puntos (Q4W) en HAVEN 5[63,70].

En el ensayo XTEND-1 de efanesoctocog alfa, la función física medida por el Haem-A-QoL mejoró en –6,74 puntos (p<0,001) y la intensidad del dolor (PROMIS) se redujo en –0,21 puntos (p=0,03). La salud articular, medida por el HJHS, mejoró en –1,54 puntos (IC95%: –2,70 a –0,37; p=0,01)[71]. En XTEND-Kids, la calidad de vida medida por el Hemo-QoL mejoró en –2,5 puntos (pacientes de 4 a 7 años) y –9,8 puntos (pacientes de 8 a 12 años)[77].

Los resultados se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Resultados reportados por los pacientes por fármaco y ensayo clínico

DOMINIO	ENSAYO	INSTRUMENTO	FÁRMACO	RESULTADO
Carga del tratamiento	FRONTIER-2[75]	Hemo-TEM	Denecimig	–9,7 puntos
Función física	FRONTIER-2[75]	PedsQL	Denecimig	+4,0 puntos
Función física	HAVEN 3[63]	Haem-A-QoL	Emicizumab	–16,0 (QW); –12,5 (Q2W)
Función física	HAVEN 5[70]	Haem-A-QoL	Emicizumab	–20,20 (QW); –22,14 (Q4W)
Calidad de vida	HAVEN 5[70]	Haem-A-QoL	Emicizumab	–10,14 (QW); –17,61 (Q4W)
Función física	XTEND-1[71]	Haem-A-QoL	Efanesoctocog alfa	–6,74 puntos
Dolor articular	XTEND-1[71]	HJHS	Efanesoctocog alfa	–1,54 puntos
Intensidad del dolor	XTEND-1[71]	PROMIS	Efanesoctocog alfa	–0,21 puntos
Calidad de vida	XTEND-Kids[77]	Hemo-QoL	Efanesoctocog alfa	–2,5 (4-7 años); –9,8 (8-12 años)

Nota: la heterogeneidad de instrumentos entre estudios impide la comparación directa entre fármacos. En todos los casos, puntuaciones negativas indican mejoría en carga o sintomatología; puntuaciones positivas indican mejoría en función física.

Nota2: **QW:** una vez por semana; **Q2W:** cada dos semanas; **Q4W:** cada cuatro semanas.

Fuentes: referencias detalladas en la tabla

3.3.5.3. Preferencia del tratamiento

La preferencia por el tratamiento fue evaluada en todos los ensayos comparando el fármaco evaluado frente al tratamiento previo con FVIII. Denecimig fue preferido por el 91% de los encuestados en FRONTIER-2[75]. Emicizumab fue preferido por el 94% de los participantes en HAVEN 3 y por el 100% en HAVEN 4 y HOHOEMI[63,64,73]. Efanesoctocog alfa fue preferido por el 100% de los encuestados en XTEND-1[71]. Es importante señalar que estas comparaciones no son entre sí, sino frente a la terapia previa con FVIII en cada caso. La única comparación directa entre denecimig y emicizumab en términos de preferencia proviene del ensayo FRONTIER-5, donde el 97% de los participantes que cambiaron de emicizumab a denecimig prefirieron este último[69].

3.3.6. Impacto terapéutico

Para su valoración de este criterio los expertos tuvieron en cuenta que la hemofilia A no dispone actualmente de una cura definitiva, y que los tratamientos profilácticos disponibles están destinados al control de la enfermedad y a la prevención de sus complicaciones, especialmente el daño articular acumulativo. Como se comentó en la introducción, al ser este criterio de carácter absoluto, los expertos únicamente lo evaluaron para el fármaco denecimig.

3.3.6.1. Beneficio clínico

Los beneficios clínicos de denecimig se traducen en una reducción sustancial de los sangrados en todas las frecuencias de administración evaluadas. En el ensayo FRONTIER-2, las reducciones de la ABR frente a la profilaxis previa con FVIII fueron del 48,0% con QW y del 42,6% con QM[67], mientras que en FRONTIER-4 la ABR con Q2W se redujo de 1,76 a 0,38[68]. Esta reducción en la frecuencia de sangrados conlleva una mejora de las comorbilidades asociadas, como la artropatía hemofílica y las limitaciones en la actividad física independientemente de la frecuencia de aplicación empleada, que constituyen fuentes relevantes de morbilidad crónica en estos pacientes.

Desde el punto de vista de la seguridad, denecimig presenta una tasa de EAs graves prácticamente nula en todos los ensayos, sin que se hayan notificado eventos tromboembólicos, microangiopatía trombótica ni muertes relacionadas con el tratamiento en ninguno de los estudios FRONTIER[67,68].

Adicionalmente, el ensayo FRONTIER-2 evidenció mejoras en la calidad de vida y en la función física de los pacientes, así como una reducción de la carga del tratamiento[75].

3.3.6.2. Consistencia del beneficio

El beneficio clínico de denecimig se mantiene de forma consistente a través de distintos subgrupos de pacientes. Los ensayos FRONTIER han demostrado eficacia tanto en pacientes que han desarrollado inhibidores frente al FVIII como en aquellos que no los presentan[67,68]. Asimismo, la reducción de la ABR se ha observado en todas las frecuencias y dosis evaluadas hasta la fecha (QW, Q2W y QM), en las diferentes cohortes de pacientes incluidas en el programa FRONTIER[67,68].

3.3.7. Conveniencia

Este criterio evalúa la facilidad, flexibilidad y grado de disrupción del tratamiento en la vida diaria del paciente, incluyendo la frecuencia de administración, la complejidad de preparación, el volumen de inyección, la necesidad de monitorización y los ajustes posológicos.

3.3.7.1. Vía y frecuencia de administración

Denecimig y emicizumab comparten la vía de administración subcutánea, lo que supone una ventaja frente a efanesoctocog alfa, cuya administración es intravenosa y puede requerir la asistencia de un cuidador, especialmente en población pediátrica y en personas mayores[78].

En cuanto a la flexibilidad posológica, denecimig ofrece tres opciones de frecuencia de administración (semanal (QW), bisemanal (Q2W) y mensual (QM)) todas ellas con eficacia y seguridad demostradas[67,68]. Emicizumab también ofrece tres frecuencias (QW, Q2W y Q4W) aunque su dosificación mensual requiere administración a los 28 días exactos, frente a la pauta mensual de denecimig que cubre el mes completo[79].

3.3.7.2. Dependencia del peso y ajuste de dosis

Denecimig no requiere un cálculo de dosis basado en el peso exacto del paciente. En su lugar, utiliza tres franjas corporales (<15 kg, 15–45 kg y >45 kg), lo que elimina la necesidad de recalcular la dosis ante pequeñas variaciones de peso, especialmente relevante en población pediátrica en crecimiento[80]. Emicizumab, por el contrario, es kilodependiente (1,5 mg/kg QW; 3 mg/kg Q2W; 6 mg/kg Q4W), lo que obliga a recalcular y ajustar la dosis ante cambios de peso[79]. Del mismo modo, efanesoctocog alfa requiere una dosis de 50 UI/kg de peso corporal, lo que implica ajustes frecuentes, especialmente en niños[78].

3.3.7.3. Preparación y tiempo de administración

Denecimig requiere una única dosis inicial seguida del régimen de mantenimiento, sin necesidad de una fase de carga prolongada ni mezcla de viales[67]. El proceso completo de preparación y administración consta de 4 pasos y se estima en aproximadamente 40 segundos[81]. Emicizumab requiere preparación por parte del paciente en 16 pasos, pudiendo necesitar la mezcla de varios viales en función de la dosis, con un tiempo de preparación y administración de entre 5 y 10 minutos. Además, necesita una fase de carga de 4 semanas con administración semanal previa al inicio del régimen de mantenimiento[79]. Efanesoctocog alfa requiere 9 pasos de preparación, incluyendo la reconstitución del polvo con disolvente, más una infusión intravenosa paulatina de entre 1 y 10 minutos en función de la tolerancia del paciente[78].

3.3.7.4. Volumen de inyección

El volumen de inyección de denecimig es fijo y reducido (0,8 ml por dosis) independientemente del peso del paciente[81]. El volumen de emicizumab varía en función del peso y la dosis, alcanzando 1,8 ml para un paciente de 45 kg en régimen QW, 2 ml para 50 kg, y valores superiores en dosis mayores[81].En efanesoctocog alfa, el volumen es proporcional al peso corporal (50 UI/kg); para un paciente de 70 kg, el volumen a inyectar sería de aproximadamente 10,5 ml por dosis[78].

Los principales parámetros de conveniencia comparados se recogen en la Tabla 8.

Tabla 8. Nivel de complejidad y disrupción del tratamiento en el paciente

VARIABLE	DENECIMIG	EMICIZUMAB	EFANESOCTOCOG ALFA
Vía de administración	Subcutánea	Subcutánea	Intravenosa
Frecuencias disponibles	QW / Q2W / QM	QW / Q2W / Q4W	QW
Dependencia del peso	No (3 franjas)	Sí	Sí
Fase de carga	Dosis inicial única de carga (no necesaria en pacientes anteriormente tratados con emicizumab)	Sí (4 semanas QW)	No
Preparación	Precargada, ~40 segundos	Paciente, 5–10 minutos	Paciente, varios minutos + infusión 1–10 min
Número de pasos	4	16	9
Volumen por dosis	0,8 ml (fijo)	Variable (hasta >3 ml)	Variable (hasta ~10,5 ml para 70 kg)
Necesidad de monitorización y ajuste	Baja	Frecuente	Frecuente

Nota: la vía de administración subcutánea se asocia generalmente a mayor comodidad que la intravenosa. No obstante, debe considerarse que emicizumab fue el primer tratamiento subcutáneo disponible, mientras que denecimig se introduce en un contexto en el que dicha vía ya estaba establecida, lo que puede influir en la percepción comparativa de satisfacción por parte del paciente.

Nota2: **QW:** una vez por semana; **Q2W:** cada dos semanas; **QM:** una vez al mes; **Q4W:** cada cuatro semanas

Fuentes: Shastri et al. (2025)[80], Novo Nordisk, 2025[81], EMA (2019)[79] y CIMA (2024)[78].

3.3.8. Dispositivo

Este criterio evalúa las características técnicas del dispositivo de administración de cada fármaco: tipo de sistema de inyección, tamaño de aguja, estabilidad, portabilidad, facilidad de uso y seguridad en el lugar de administración.

3.3.8.1. Tipo de sistema de inyección

Denecimig se presenta como una pluma autoinyectable precargada, con dosis fija de 0,8 ml, que permite administrar la dosis completa con un único dispositivo independientemente del peso del paciente. Incorpora un "click" audible que confirma la correcta administración, reduciendo el riesgo de errores[80].

Emicizumab se presenta en forma de jeringa convencional sin sistema autoinyectable, no precargada, que requiere reconstitución y puede necesitar la mezcla de varios viales para alcanzar la dosis prescripta, especialmente en pacientes de mayor peso. La existencia de varias concentraciones comercializadas con diferentes volúmenes incrementa el riesgo de errores en el cálculo y la preparación de la dosis[79].

Efanesoctocog alfa se comercializa como polvo para reconstitución con disolvente que requiere su administración por vía intravenosa mediante jeringa o equipo de infusión. Esta vía de administración puede precisar el uso de dispositivos de acceso venoso central, con las complicaciones asociadas que esto conlleva, entre las que se incluyen infecciones locales, episodios de bacteriemia y fenómenos trombóticos en el punto de inserción del catéter[78].

3.3.8.2. Longitud y grosor de la aguja

La aguja de denecimig tiene una longitud de 4 mm y un calibre de 29G, lo que minimiza el dolor en el momento de la inyección[82]. La aguja utilizada con emicizumab presenta una longitud de entre 9 y 13 mm y un calibre de 25-27G, es decir, más larga y de mayor grosor, lo que se asocia a una mayor sensación de dolor en la administración[79].

3.3.8.2. Estabilidad y portabilidad

Denecimig es estable a temperatura ambiente hasta 30°C durante un máximo de 5 semanas, sin necesidad de cadena de frío, lo que facilita su almacenamiento domiciliario y su transporte en el día a día del paciente. Emicizumab requiere conservación en frío entre 2°C y 8°C. Una vez fuera de la nevera, los viales sin abrir pueden conservarse a temperatura ambiente un máximo de 7 días, lo que limita su portabilidad[79]. Efanesoctocog alfa también requiere conservación en frío entre 2°C y 8°C; el producto reconstituido debe utilizarse de forma inmediata[78].

Las características comparadas de los dispositivos de administración se recogen en la Tabla 9.

Tabla 9. Características técnicas del dispositivo de administración por fármaco

VARIABLE	DENECIMIG	EMICIZUMAB	EFANESOCTOCOG ALFA
Tipo de dispositivo	Pluma autoinyectable precargada	Jeringa + vial, no autoinyectable	Jeringa/equipo de infusión IV
Tamaño de aguja	4 mm	9–13 mm	No aplica (IV)
Estabilidad	Temperatura ambiente ≤30°C, 5 semanas	Frío 2–8°C; máx. 7 días a temperatura ambiente	Frío 2–8°C; reconstituido: uso inmediato
Portabilidad	Sí	No	No
Seguridad local	Sin complicaciones específicas	Sin complicaciones específicas	Posibles complicaciones por DAVC
Facilidad de uso	Muy fácil; dosis fija precargada	Complejo; reconstitución, mezcla de viales	Complejo; reconstitución IV, acceso venoso

Nota: **DAVC:** dispositivos de acceso venoso central; **IV:** intravenoso

Fuentes: Shastri et al. (2025)[80], EMA(2019)[79], CIMA (2024)[78] y Mahlangu et al, (2025)[69]

3.3.9. Otros costes directos sanitarios

No se dispone de evidencia específica sobre el impacto de denecimig en los costes médicos directos. La valoración de este criterio por parte de los expertos se basó en inferir en qué medida la mejora en salud producida por denecimig podría traducirse en un menor consumo de recursos sanitarios frente a los comparadores, en términos de visitas médicas, hospitalizaciones, visitas a urgencias, pruebas diagnósticas y medicación concomitante.

3.3.9.1. Contexto: carga económica directa de la hemofilia A en España

El estudio CHESS II realizado en España (2018–2020) estimó los costes directos anuales medios por paciente en 17.251€ para hemofilia A moderada y 116.767€ para hemofilia A grave. El consumo de factores de coagulación como terapia de reemplazo (FVIII) representa el 79% (66.005€) del coste directo total de la hemofilia A grave. Los costes de los restantes recursos sanitarios directos incluyen visitas al hematólogo (media de 8,73 anuales en hemofilia moderada y 10,26 en grave), visitas de enfermería (8,20 y 9,90, respectivamente), fisioterapia (2,74 y 4,39), analíticas (5,52 y 5,80), hospitalizaciones (0,86 y 0,97) y artrocentesis (0,29 y 0,38)[83].

3.3.9.2. Impacto estimado de denecimig en costes médicos directos

Aunque no existen estudios publicados sobre el impacto de denecimig en los costes médicos directos, su perfil clínico permite anticipar una posible reducción en el consumo de recursos sanitarios en comparación con los comparadores. El sistema de dosificación por franjas de peso (que elimina la necesidad de recalcular la dosis ante variaciones de peso) reduce previsiblemente el número de visitas a hematología y enfermería destinadas al ajuste posológico. La pluma autoinyectable con 4 pasos de preparación disminuye la necesidad de apoyo asistencial para la administración. Asimismo, la eficacia demostrada con ABR cercanas a cero en todos los regímenes evaluados haría esperable una reducción en el número de visitas al fisioterapeuta y en la necesidad de intervenciones articulares[67,68].

Adicionalmente, estudios *in vitro* han demostrado que denecimig produce una generación de trombina aproximadamente 15 veces superior a la de emicizumab, lo que sugiere un mayor potencial para la prevención de sangrados intercurrentes y, en consecuencia, una posible reducción de los costes de medicación concomitante con FVIII para el tratamiento de dichos sangrados[84].

3.3.9.3. Impacto de emicizumab en costes médicos directos

Existe evidencia de que el uso de emicizumab como profilaxis se asocia a un ahorro en costes directos sanitarios frente a otros fármacos como el concentrado de complejo protrombínico activado (aPCC) y el factor VII activado recombinante (rFVIIa), con reducciones del 17% y del 34%, respectivamente, en el contexto español[85]. Sin embargo, entre el 5% y el 56% de los pacientes tratados con emicizumab reportan al menos un episodio de sangrado intercurrente[86], lo que genera costes adicionales de medicación concomitante con FVIII o agentes *bypass* no recogidos en los estudios de coste previos. En población pediátrica, un estudio reportó que el 29,4% de los niños con hemofilia A en profilaxis con emicizumab presentaron sangrados espontáneos durante el seguimiento, y que el 19,6% necesitó tratamiento con FVIII adicional[87].

3.3.9.4. Impacto de efanesoctocog alfa en costes médicos directos

Un estudio de coste-efectividad de efanesoctocog alfa demostró que su uso se asocia a menores costes sanitarios relacionados con sangrados y cirugía articular, así como un menor uso de recursos sanitarios en forma de visitas médicas ambulatorias, consultas de enfermería y pruebas articulares (radiografías, tomografía computarizada, resonancia magnética y ecografía), en comparación con otras terapias de vida media extendida[88]. No obstante, estos datos proceden de un análisis realizado en Estados Unidos, por lo que su extrapolación al contexto español debe realizarse con cautela.

3.3.10. Costes no sanitarios/indirectos

No se dispone de evidencia específica sobre el impacto de denecimig en los costes no médicos o indirectos. Para la valoración de este criterio los expertos infirieron en qué medida la mejora en salud producida por denecimig podría reflejarse en una menor pérdida de productividad laboral y en una menor necesidad de cuidados personales, en comparación con los comparadores.

3.3.10.1. Carga económica indirecta de la hemofilia A en España

El estudio CHESS II realizado en España (2018–2020) cuantificó los costes no médicos directos e indirectos de la hemofilia A. Los costes directos no médicos (que incluyen gastos de transporte, cuidado formal, dispositivos sanitarios y modificaciones del hogar) ascendieron a 2.442€ anuales por paciente en hemofilia A moderada y a 6.122€ en hemofilia A grave. Los costes indirectos, derivados principalmente de la pérdida de productividad laboral, fueron de 4.089€ anuales en hemofilia A moderada y de 8.633€ en hemofilia A grave. Adicionalmente, se estimó una necesidad de cuidador de 7,48 horas semanales (390 horas anuales) en hemofilia A moderada y de 8,73 horas semanales (455 horas anuales) en hemofilia A grave, así como una pérdida anual de productividad de 51 horas y 56 horas respectivamente[83].

3.3.10.2. Impacto estimado de denecimig en costes no médicos e indirectos

Aunque no existen estudios publicados que evalúen específicamente el impacto de denecimig en la productividad laboral o en los cuidados personales, su perfil clínico y de administración permite anticipar una posible reducción de estos costes frente a los comparadores. La disponibilidad de regímenes bisemanal y mensual (con eficacia y seguridad demostradas) facilita la adherencia de pacientes con menor disponibilidad de tiempo o con acceso limitado a centros sanitarios, lo que podría reducir el absentismo laboral y los costes de desplazamiento[67,68]. Asimismo, al presentarse como una dosis única ultra concentrada y autoinyectable de 4 pasos, denecimig reduce la necesidad de asistencia de un cuidador para la preparación y administración de la dosis, a diferencia de emicizumab y efanesoctocog alfa, que requieren procesos de preparación más complejos[80].

3.3.10.3. Impacto de emicizumab en costes no médicos e indirectos

Existe evidencia de que el uso de emicizumab se asocia a menores costes indirectos en términos de pérdida de productividad laboral en comparación con los agentes bypass en el contexto español: 145€ anuales frente a 550€ para aPCC y 576€ para rFVIIa[85]. El estudio CHESS II demostró además que los pacientes con emicizumab presentaban una mayor productividad laboral y una menor necesidad de apoyo por un cuidador frente a aquellos con régimen de FVIII. Concretamente, el porcentaje de pacientes que perdieron más de un día de trabajo en los últimos tres meses fue del 15,6% con emicizumab frente al 40% con profilaxis con FVIII, y la pérdida de productividad global media fue de 31,3 con emicizumab frente a 50,1 con FVIII[89]. Sin embargo, para los costes directos no médicos, emicizumab no mostró ahorros significativos frente a aPCC ni rFVIIa[85].

3.3.10.4. Impacto de efanesoctocog alfa en costes no médicos e indirectos

No existen estudios publicados que recojan de manera específica los costes indirectos asociados a la profilaxis con efanesoctocog alfa. De forma general, el estudio CHESS II evidenció que los pacientes con regímenes de FVIII presentan mayores pérdidas de productividad laboral y una mayor necesidad de cuidador en comparación con los pacientes tratados con emicizumab[89]. A esto se añade el potencial desarrollo de inhibidores frente al FVIII, que puede hacer ineficaz el tratamiento en un 25–30% de los casos graves de hemofilia[90]. La ITI mediante la administración repetida de concentrados de FVIII es la estrategia más eficaz para erradicar dichos inhibidores, pero su elevado coste impide el acceso a muchos pacientes[91].

3.3.11. Calidad/nivel de evidencia y grado de recomendación

Este criterio evalúa la calidad del diseño de los estudios disponibles para denecimig, su relevancia para el contexto clínico y el grado de recomendación esperado. Al tratarse de un criterio absoluto, la evaluación de los expertos se centró exclusivamente en denecimig.

3.3.11.1. Marcos de evaluación de la calidad de la evidencia

Para la valoración de la calidad de la evidencia se emplean habitualmente el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) y el sistema SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*). El sistema GRADE clasifica inicialmente los ensayos clínicos aleatorizados como evidencia de alta calidad, ajustando dicha clasificación en función de factores como el riesgo de sesgo, la inconsistencia de los resultados, la evidencia indirecta, la imprecisión o el sesgo de publicación[92]. El sistema SIGN asigna niveles de evidencia del 1++ al 4 y grados de recomendación de A a D en función del diseño y rigor metodológico de los estudios[93].

3.3.11.2. Diseño y calidad de los ensayos clínicos del programa FRONTIER

El programa FRONTIER está compuesto por cinco ensayos clínicos, con los siguientes diseños:

FRONTIER-1 es un estudio de fase I/II parcialmente aleatorizado y sin doble ciego, realizado en 48 pacientes con hemofilia A con y sin inhibidores, cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad, farmacocinética, farmacodinámica y la eficacia exploratoria de denecimig en dosis ascendentes. El estudio fue conducido conforme a la Declaración de Helsinki y las guías de buenas prácticas clínicas de la ICH[66].

FRONTIER-2 es el ensayo pivotal, de fase 3a, abierto y aleatorizado, realizado en 256 pacientes adultos y adolescentes (≥12 años) con hemofilia A con y sin inhibidores durante 26 semanas. Compara distintos regímenes de denecimig frente a tratamiento a demanda y/o frente a profilaxis previa con FVIII. Aborda la eficacia como variable primaria, junto con seguridad, tolerabilidad, PROs y farmacocinética. Sus resultados han sido presentados en forma de comunicaciones en congresos[67] .

FRONTIER-3 es un ensayo clínico de fase III no aleatorizado y abierto, realizado en 70 pacientes pediátricos (1–11 años) con hemofilia A con y sin inhibidores, durante 26+26 semanas, para evaluar la eficacia, seguridad, tolerabilidad, PROs y farmacocinética de denecimig. Sus resultados han sido presentados en forma de comunicaciones en congresos[94].

FRONTIER-4 es un ensayo clínico abierto de fase III no aleatorizado que constituye la extensión a largo plazo del programa. Se estructura en dos ramas: la rama 1, con 37 pacientes procedentes de FRONTIER-1, dirigida a evaluar la eficacia de la pauta bisemanal durante 26 semanas; y la rama 2, con 426 participantes procedentes del resto de estudios del programa, dirigida a la seguridad a largo plazo. Ambas ramas continúan hasta 236 semanas en pautas semanal, bisemanal o mensual.. Sus resultados han sido presentados en forma de comunicaciones en congresos[68].

FRONTIER-5 es un ensayo clínico abierto de fase IIIb de un único brazo, realizado en 61 pacientes adultos y adolescentes (≥12 años) con hemofilia A con y sin inhibidores, que evalúa el cambio de emicizumab a denecimig durante 26 semanas. Recoge variables de seguridad, tolerabilidad, transición y preferencia del paciente, así como la experiencia con el manejo del dispositivo[69].

3.3.11.3. Valoración global de la calidad de la evidencia

El diseño de los ensayos del programa FRONTIER presenta varias limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. En primer lugar, todos los estudios son de diseño abierto (sin enmascaramiento),

lo que supone un factor que reduce la calidad de la evidencia según los sistemas GRADE y SIGN. En segundo lugar, únicamente FRONTIER-2 es aleatorizado, mientras que FRONTIER- 4 y 5 son no aleatorizados, lo que los sitúa en un nivel de evidencia inferior. En tercer lugar, en el momento de la valoración por parte del comité la totalidad de los resultados del programa FRONTIER habían sido presentados en forma de comunicaciones y abstracts en congresos científicos, sin publicación completa en revistas revisadas por pares, lo que constituía una limitación adicional relevante para la evaluación de la calidad de la evidencia.

A efectos de este MCDA, la clasificación orientativa según GRADE sería de calidad moderada para FRONTIER-2 (dado que, pese a ser aleatorizado, el diseño abierto y la presentación en formato de *abstract* introducen factores que reducen la calidad respecto a un ECA completo publicado) y de calidad baja para FRONTIER-4 (ambas ramas) y 5, al ser no aleatorizados y abiertos. Según el sistema SIGN, FRONTIER-2 se situaría en el nivel 1– (ECA con alto riesgo de sesgo) y los demás estudios en el nivel 2+ o 2–.

Esta valoración refleja la evidencia disponible en el momento en que el comité emitió sus puntuaciones. Con posterioridad a la fecha de corte de la evidencia de este proyecto, los resultados a 26 semanas de FRONTIER-2 han sido publicados en una revista revisada por pares95, lo que elevaría la calidad de la evidencia de este ensayo respecto a la clasificación orientativa aquí recogida. Dicha publicación no estuvo disponible para el comité y, por tanto, no ha influido en las puntuaciones asignadas al criterio de nivel de la evidencia y grado de recomendación.

3.3.11.4. Posición en guías de práctica clínica

En el momento de la elaboración de este informe, denecimig no figura en ninguna guía de práctica clínica al no haber recibido aún la aprobación de la EMA ni de la FDA como producto comercial, si bien se han iniciado los trámites regulatorios con la presentación de la solicitud de autorización ante la FDA en 2025.

4

RESULTADOS DEL MCDA

En este apartado se presentan los resultados obtenidos a lo largo del proceso de análisis de decisión multicriterio realizado por el comité de expertos para evaluar el valor de denecimig (en el tratamiento de la hemofilia A con y sin inhibidor, frente a los dos comparadores seleccionados: emicizumab y efanesoctocog alfa.

Los resultados se estructuran en cuatro bloques. En primer lugar, se presentan las ponderaciones asignadas por los expertos a los criterios cuantitativos (apartado 4.1), que reflejan la importancia relativa que el comité otorgó a cada dimensión de valor, obtenidas mediante dos métodos complementarios: escala de 1 a 5 puntos y reparto de 100 puntos entre todos los criterios. En segundo lugar, se detallan las puntuaciones asignadas por los expertos a denecimig en relación con cada criterio cuantitativo (apartado 4.2), obtenidas de manera individual y confidencial por cada miembro del comité. A continuación, se presenta el valor estimado final (test) (apartado 4.3), resultado de combinar ponderaciones y puntuaciones mediante un modelo aditivo lineal normalizado en una escala entre -1 y 1. Finalmente, en el apartado 4.4 se exponen los resultados del análisis de sensibilidad (re-test), en el que los expertos, de manera individual y tras reflexionar sobre la discusión mantenida, volvieron a puntuar los criterios.

4.1. PONDERACIÓN DE LOS CRITERIOS

Las ponderaciones asignadas por los expertos reflejan la importancia relativa que cada miembro del comité otorgó a los 11 criterios cuantitativos del MCDA. A continuación, se presentan los resultados promedio del comité (n=7) obtenidos mediante los dos métodos de ponderación empleados.

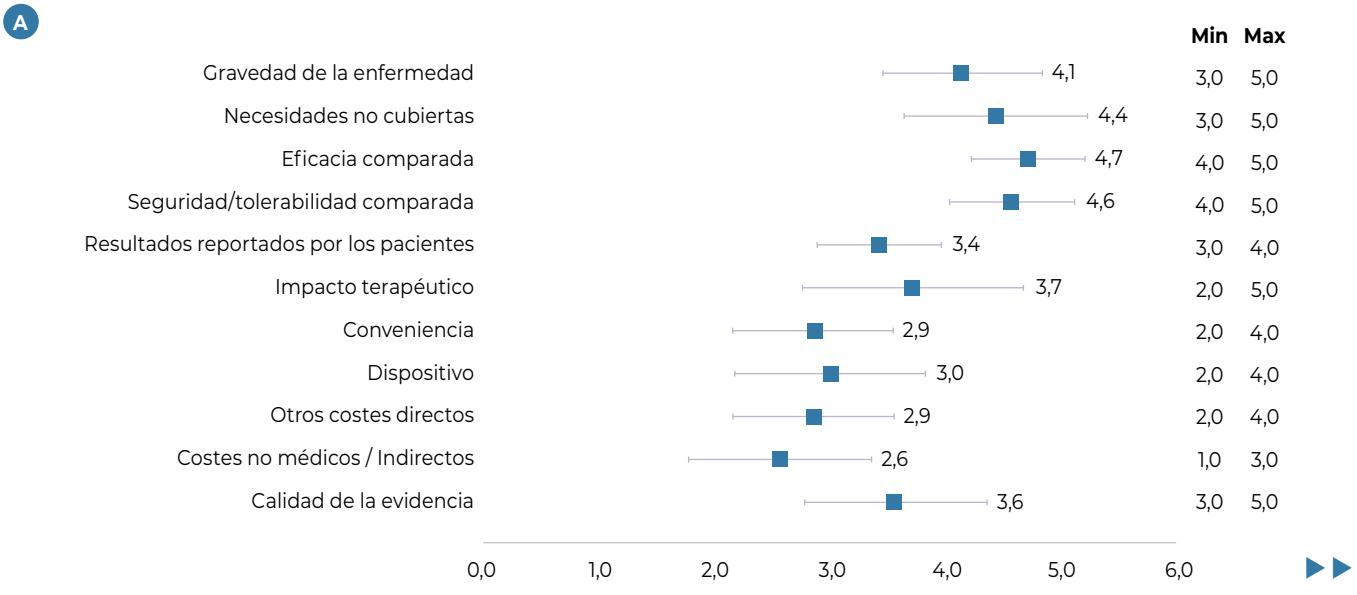
Bajo el método de escala 1-5, los criterios considerados más relevantes fueron la eficacia/efectividad (media: 4,7; mediana: 5), la seguridad/tolerabilidad (media: 4,6; mediana: 5) y las necesidades no cubiertas (media: 4,4; mediana: 5). En el extremo opuesto, los criterios con menor importancia relativa fueron los costes no médicos/indirectos (media: 2,6; mediana: 3), la conveniencia del tratamiento (media: 2,9; mediana: 3) y los otros costes directos (media: 2,9; mediana: 3).

Bajo el método de reparto de 100 puntos, el criterio al que los expertos asignaron mayor peso fue de la eficacia/efectividad (media: 17,3 puntos), seguido de la gravedad de la enfermedad (14,6) y la seguridad/tolerabilidad (12,8). Los criterios con menor peso relativo fueron el dispositivo y los costes no médicos/indirectos, ambos con 4,6 puntos de media.

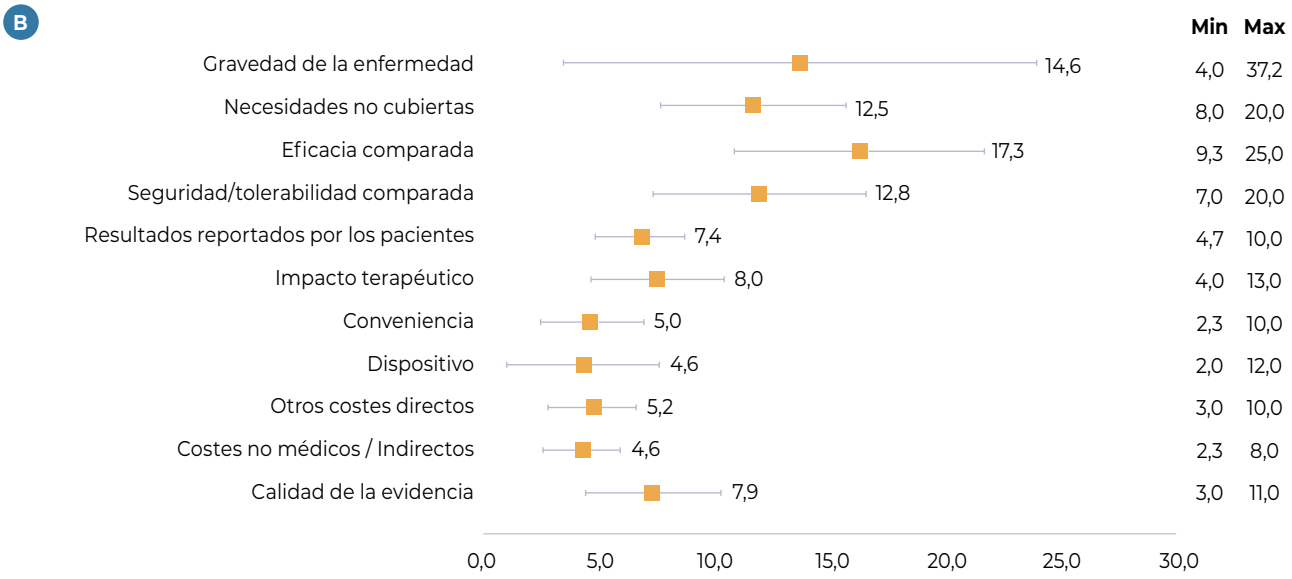
La Figura 2 muestra las ponderaciones promedio del comité para ambos métodos, así como la variabilidad observada entre expertos.

Figura 2. Ponderaciones promedio del comité de expertos. A) método escala 1-5. B) método reparto de 100 puntos

A



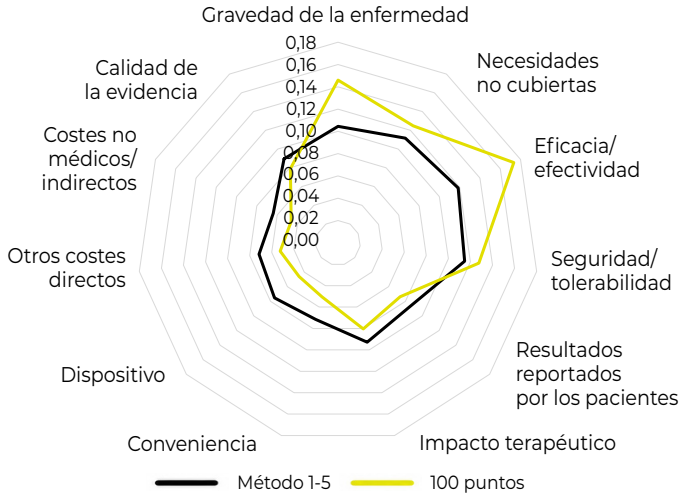
B



Fuente: ponderaciones de los expertos (n=7).

En general, los resultados obtenidos mediante ambos métodos muestran una alta consistencia, situando sistemáticamente la eficacia, la seguridad y la gravedad de la enfermedad como los criterios de mayor peso y los costes no médicos/indirectos y el dispositivo como los de menor relevancia. La mayor discrepancia entre métodos se observó en la gravedad de la enfermedad, que ocupó una posición más destacada bajo el reparto de 100 puntos (2.ª posición) que bajo la escala 1-5 (4.ª posición), lo que sugiere que algunos expertos, al verse obligados a distribuir un total fijo de puntos, priorizaron más explícitamente este criterio frente a otros con puntuaciones absolutas similares.

Figura 3. Comparación de las ponderaciones por tipo de método



Fuente: ponderaciones de los expertos (n=7).

La Figura 3 ilustra gráficamente esta comparación entre métodos, mostrando las ponderaciones de cada criterio bajo ambos enfoques. Para facilitar su visualización se han normalizado las ponderaciones.

4.2. PUNTUACIÓN DEL TRATAMIENTO EVALUADO

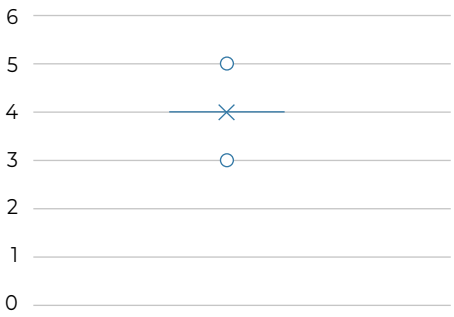
A continuación, se presentan los resultados de las puntuaciones otorgadas por los expertos a cada uno de los 11 criterios de este MCDA. Con carácter previo a la segunda reunión, los expertos puntuaron de manera individual y confidencial a través de un cuestionario online. Los resultados se visualizaron y debatieron conjuntamente durante la segunda reunión del proyecto.

La forma de visualización elegida es el diagrama de cajas y bigotes, que representa visualmente varios estadísticos descriptivos. Los límites inferior y superior del gráfico representan las puntuaciones mínimas y máximas. La caja representa el cuartil central de las puntuaciones otorgadas, ya que está delimitada por el cuartil inferior (25%) y superior (75%). La "x" representa el valor promedio de las puntuaciones y la línea que divide la caja representa la mediana. Las mayores distancias entre los extremos de la caja y del gráfico representan mayores dispersiones en las respuestas.

4.2.1. Gravedad de la enfermedad

La puntuación promedio global (n=7) del criterio gravedad de la enfermedad fue de 4,00 ± 0,69, sobre 5,0 (mediana: 4,0; rango: 3-5). Los expertos coincidieron en que la hemofilia A es una enfermedad rara, congénita y crónica caracterizada por un mayor riesgo de sangrados espontáneos o asociados a traumatismos, con posibles consecuencias a largo plazo como artropatía hemofílica, dolor crónico y limitaciones funcionales. Se señaló que el impacto en calidad de vida es sustancial, con dificultades relevantes en las actividades diarias y en la movilidad incluso en pacientes en tratamiento profiláctico. La variabilidad observada en las puntuaciones reflejó diferentes percepciones sobre el grado de gravedad actual de la enfermedad en el contexto de los tratamientos disponibles. Algunos expertos argumentaron que la mejora significativa en el manejo de la enfermedad en los últimos años (especialmente desde la introducción de los anticuerpos biespecíficos y los factores de vida media extendida) justificaba no otorgar la puntuación máxima, dado que los tratamientos actuales permiten un control parcial de la enfermedad en muchos pacientes. Se señaló asimismo que la morbimortalidad actualmente descrita está asociada en buena medida a la ausencia histórica de profilaxis y a las infecciones derivadas de las transfusiones, y no tanto a la patología en sí misma en las generaciones más jóvenes. Otros expertos, en cambio, mantuvieron una valoración de la gravedad más elevada, teniendo en cuenta el fenotipo hemorrágico del paciente más allá del nivel basal de FVIII, así como la dependencia de tratamiento crónico parenteral y el seguimiento estrecho en unidades especializadas que la enfermedad continúa requiriendo.

Figura 4. Puntuación global, gravedad de la enfermedad



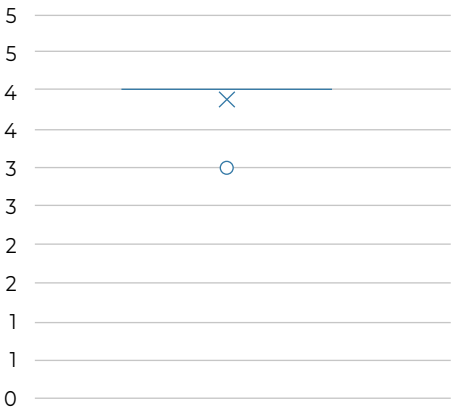
Fuente: puntuaciones de los expertos (n=7)

4.2.2. Necesidades no cubiertas

La puntuación promedio global del criterio necesidades no cubiertas fue de 3,86 ± 0,38, sobre 5,0 (mediana: 4,0; rango: 3-4) (Figura 5).

Los expertos destacaron que, a pesar de los avances terapéuticos, siguen existiendo necesidades importantes no resueltas en el manejo de la hemofilia A: una proporción significativa de pacientes continúa experimentando sangrados irruptivos bajo profilaxis (incluso con anticuerpos biespecíficos), persiste el riesgo de desarrollo de inhibidores frente al FVIII en pacientes con hemofilia A la artropatía hemofílica acumulada en pacientes previamente infra tratados sigue siendo fuente de morbilidad y la carga del tratamiento (especialmente con terapias intravenosas) impacta negativamente en la adherencia y en la calidad de vida. Asimismo, se señaló que no existe ninguna opción curativa definitiva para la mayoría de los pacientes en el momento actual.

Figura 5. Puntuación global, necesidades no cubiertas



Fuente: puntuaciones de los expertos (n=7)

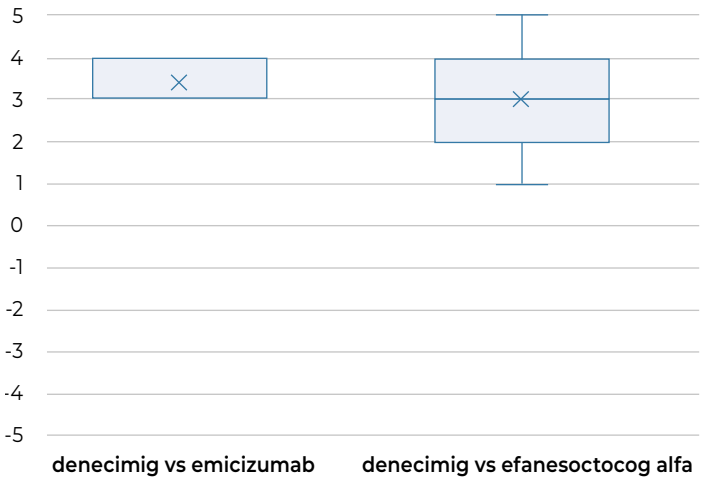
4.2.3. Eficacia/efectividad comparada

Las puntuaciones promedio globales del criterio eficacia/efectividad fueron las siguientes: denecimig vs. emicizumab (3,43 ± 0,53; mediana: 3,0; rango: 3-4) y denecimig vs. efanesoctocog alfa (3,00 ± 1,41; mediana: 3,0; rango: 1-5) (Figura 6).

Durante la discusión, los expertos revisaron los principales resultados de eficacia de los ensayos clínicos de la serie FRONTIER, centrados en la ABR y en el porcentaje de pacientes sin ningún sangrado (Tabla 6). Frente a emicizumab, se destacó la heterogeneidad de los resultados según el ensayo de referencia (HAVEN 4 vs. HAVEN 5), así

como el dato farmacodinámico de que denecimig alcanza niveles equivalentes de generación de trombina con una concentración aproximadamente 15 veces inferior a la de emicizumab, lo que evidencia una mayor potencia farmacodinámica. Las puntuaciones fueron poco dispersas, lo que indica un razonamiento homogéneo entre los expertos a pesar de la incertidumbre en la comparación de ABR

Figura 6. Puntuación global, eficacia/efectividad comparada



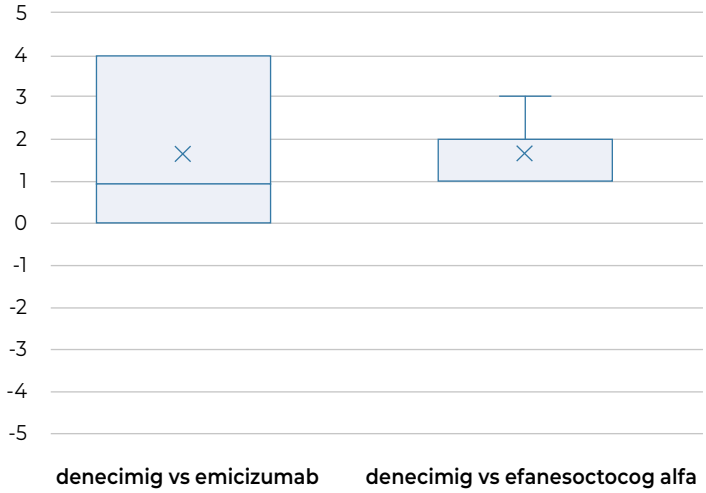
Fuente: puntuaciones de los expertos (n=7)

Frente a efanesoctocog alfa, la comparación fue considerada más incierta, ya que los ensayos disponibles incluyen poblaciones diferentes (denecimig incluye pacientes con y sin inhibidores, mientras que efanesoctocog alfa solo incluyó pacientes sin inhibidores), lo que dificulta la comparación directa. Esta mayor incertidumbre se reflejó en la notable dispersión de las puntuaciones (DE: 1,41; rango: 1-5) Varios expertos señalaron que la interpretación de los resultados requería cierto ejercicio de abstracción y que las limitaciones metodológicas de las comparaciones indirectas debían tenerse en cuenta.

4.2.4. Seguridad/tolerabilidad comparada

Las puntuaciones promedio globales (n=7) del criterio seguridad/tolerabilidad fueron las siguientes: denecimig vs. emicizumab (1,71 ± 1,70; mediana: 1,0; rango: 0-4) y denecimig vs. efanesoctocog alfa (1,71 ± 0,76; mediana: 2,0; rango: 1-3) (Figura 7).

Figura 7. Puntuación global, seguridad/tolerabilidad comparada



Fuente: puntuaciones de los expertos (n=7)

Los expertos consideraron que los tratamientos comparados presentan perfiles de seguridad generalmente favorables y que las diferencias entre ellos son limitadas. Frente a emicizumab, se señaló que este fármaco cuenta con amplia experiencia de uso en vida real, lo que aporta un mayor conocimiento consolidado sobre su perfil de seguridad, mientras que para denecimig los datos disponibles proceden principalmente de ensayos clínicos. Se destacó que ambos fármacos comparten la ausencia de eventos tromboembólicos relevantes en sus ensayos y que denecimig muestra menor frecuencia de reacciones en el sitio de inyección, probablemente relacionado con el menor volumen de administración requerido. Esta comparación presentó la mayor variabilidad de opiniones de todo el MCDA (DE: 1,70), reflejando distintas percepciones sobre la comparabilidad de los perfiles de seguridad entre ambos anticuerpos biespecíficos subcutáneos.

Frente a efanesoctocog alfa, se señaló que denecimig muestra una menor incidencia de eventos adversos graves (4-5% frente al 10% reportado en el ensayo XTEND-1), que la vía subcutánea evita los riesgos asociados al acceso venoso y que se han descrito tres casos de inhibidores con efanesoctocog alfa en Japón en 2025, frente a ningún caso con denecimig hasta la fecha.

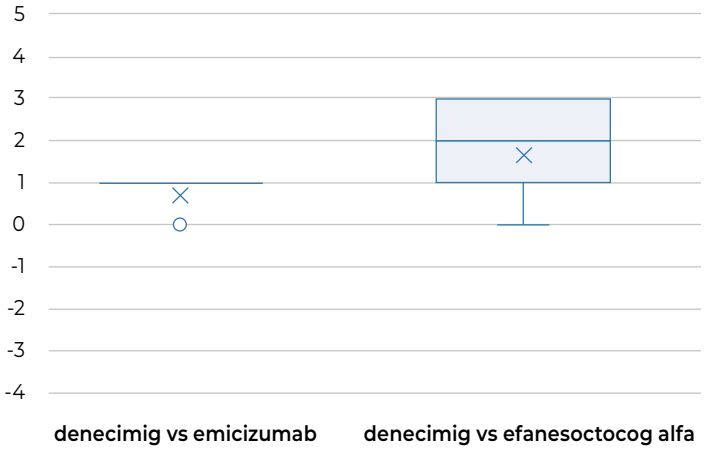
4.2.5. Resultados reportados por los pacientes

Las puntuaciones promedio globales (n=7) del criterio PROs fueron las siguientes: denecimig vs. emicizumab (0,86 ± 0,38; mediana: 1,0; rango: 0-1) y denecimig vs. efanesoctocog alfa (1,71 ± 1,50; mediana: 2,0; rango: -1 a 3) (Figura 8).

Este criterio generó una discusión amplia durante la reunión. Los expertos señalaron que los estudios disponibles utilizan diferentes instrumentos para evaluar la calidad de vida y otros PROs, lo que dificulta la comparación directa entre tratamientos. Se comentó asimismo que la percepción de los pacientes puede estar influida por aspectos como la facilidad de administración o la experiencia previa con otras terapias. Frente a emicizumab, las puntuaciones fueron muy homogéneas (DE: 0,38; rango: 0-1), con valores concentrados en torno a 1. Se destacó que en los estudios de la serie FRONTIER más del 90-97% de los pacientes expresaron preferencia por denecimig (incluyendo el estudio FRONTIER-5, en el que los pacientes procedían de un tratamiento previo con emicizumab), aunque se señaló que los cuestionarios utilizados no son directamente comparables entre estudios.

Frente a efanesoctocog alfa, las puntuaciones fueron más variables (DE: 1,50) y algunos expertos argumentaron que el cambio de vía de administración de intravenosa a subcutánea per se ya supone una mejora relevante en la experiencia del paciente y en la calidad de vida, lo que justificó puntuaciones más altas que en la comparación frente a emicizumab.

Figura 8. Puntuación global, resultados reportados por los pacientes



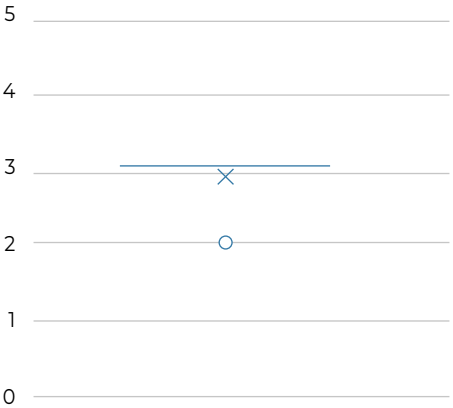
Fuente: puntuaciones de los expertos (n=7)

4.2.6. Impacto terapéutico

La puntuación promedio global (n=7) del criterio impacto terapéutico fue de 2,86 ± 0,38 (mediana: 3,0; rango: 2-3), con un nivel de consenso muy alto entre los expertos (Figura 9).

Los expertos coincidieron en que denecimig proporciona un beneficio terapéutico clínicamente significativo, con una reducción muy sustancial de los sangrados y una eficacia sostenida en todos los subgrupos evaluados (incluyendo pacientes con y sin inhibidores, adultos y pediátricos). Sin embargo, subrayaron que el tratamiento no representa una solución curativa y que la puntuación máxima debía reservarse para opciones de cura. Algunos expertos señalaron que el impacto terapéutico sería mayor si denecimig incorporara innovaciones relevantes, como una vía de administración diferente o un nuevo mecanismo de acción, por lo que en el contexto de las alternativas actualmente disponibles consideraron que el impacto es intermedio.

Figura 9. Puntuación global, impacto terapéutico

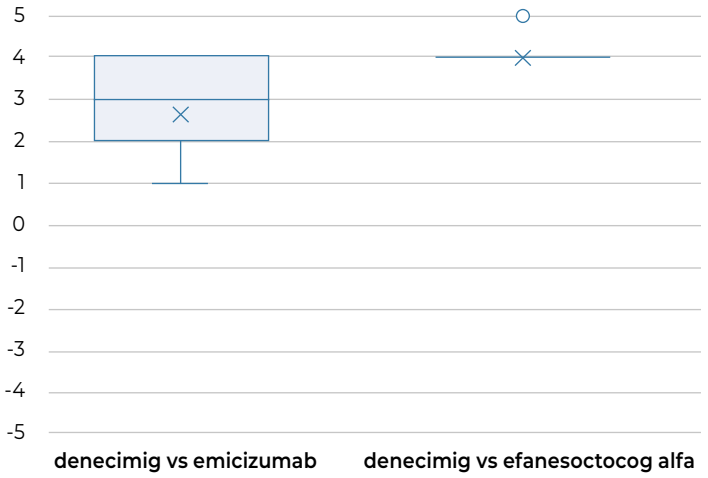


Fuente: puntuaciones de los expertos (n=7)

4.2.7. Conveniencia

Las puntuaciones promedio globales del criterio conveniencia del tratamiento fueron las siguientes: denecimig vs. emicizumab (2,71 ± 1,11; mediana: 3,0; rango: 1-4) y denecimig vs. efanesoctocog alfa (4,14 ± 0,38; mediana: 4,0; rango: 4-5) (Figura 10).

Figura 10. Puntuación global, conveniencia del tratamiento



Fuente: puntuaciones de los expertos (n=7)

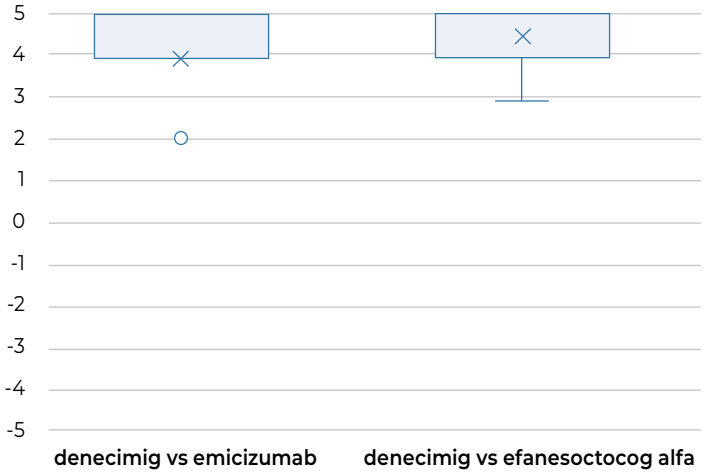
Los expertos destacaron que denecimig presenta ventajas claras en conveniencia frente a las alternativas intravenosas por su administración subcutánea y la simplicidad del proceso de preparación. Frente a emicizumab, algunos expertos señalaron que la diferencia es menor, dado que ambos tratamientos comparten la vía de administración subcutánea. No obstante, se argumentó que denecimig requiere solo 4 pasos de preparación frente a los 16 de emicizumab, con un volumen de inyección notablemente inferior (0,8 mL frente a 1,8-3 mL según peso), una dosis fija no dependiente del peso y mayor flexibilidad de pauta (semanal, bisemanal o mensual).

Frente a efanesoctocog alfa, los expertos atribuyeron puntuaciones más altas y homogéneas, reflejando la ventaja que supone comparar una administración subcutánea sencilla con una administración intravenosa con reconstitución compleja, mayor volumen y necesidad de acceso venoso.

4.2.8. Dispositivo

Las puntuaciones promedio globales del criterio dispositivo fueron las siguientes: denecimig vs. emicizumab (4,00 ± 1,00; mediana: 4,0; rango: 2-5) y denecimig vs. efanesoctocog alfa (4,43 ± 0,79; mediana: 5,0; rango: 3-5) (Figura 11).

Figura 11. Puntuación global, dispositivo



Fuente: puntuaciones de los expertos (n=7)

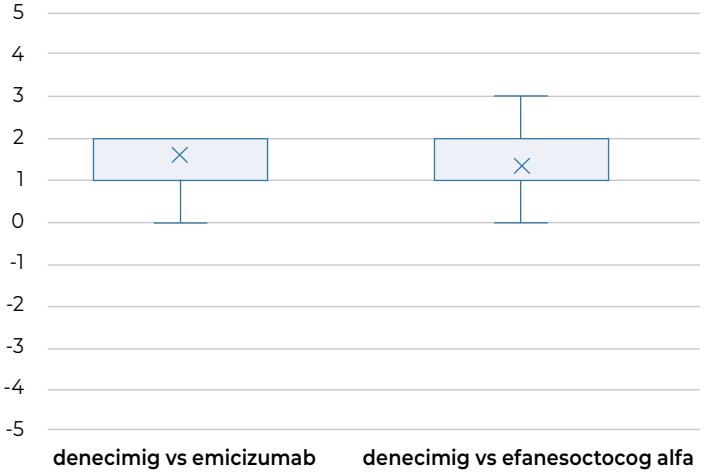
En general, los expertos consideraron que el dispositivo de denecimig (una pluma autoinyectable precargada con aguja de 4 mm, estable a temperatura ambiente durante 5 semanas y portátil) representa una mejora clara frente a ambos comparadores. Frente a emicizumab, se destacaron la mayor facilidad de manejo, el menor tamaño de aguja, la mayor estabilidad a temperatura ambiente y la portabilidad, frente a la jeringa y el vial que requiere emicizumab, con cadena de frío y máximo 7 días a temperatura ambiente.

Frente a efanesoctocog alfa, la ventaja fue considerada aún más marcada, al compararse con una administración intravenosa que conlleva complejidad logística, necesidad de acceso venoso y sus posibles complicaciones asociadas (infecciones locales, bacteriemia y/o fenómenos trombóticos).

4.2.9. Otros costes directos sanitarios

Las puntuaciones promedio globales del criterio otros costes directos sanitarios fueron las siguientes: denecimig vs. emicizumab (1,57 ± 0,79; mediana: 2,0; rango: 0-2) y denecimig vs. efanesoctocog alfa (1,43 ± 0,82; mediana: 1,0; rango: 1-3) (Figura 12).

Figura 12. Puntuación global, otros costes directos sanitarios



Fuente: puntuaciones de los expertos (n=7)

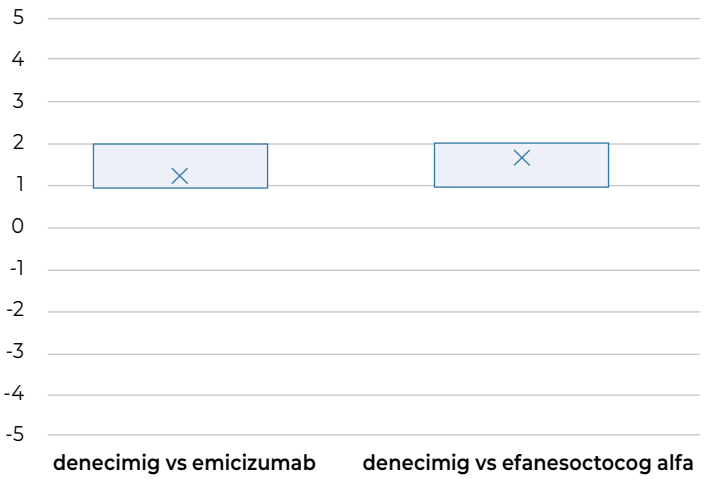
Este criterio generó un debate sobre la dificultad de estimar el impacto económico en ausencia de datos específicos de costes para denecimig. Algunos expertos señalaron que una mayor reducción de los sangrados podría traducirse en una menor utilización de recursos sanitarios, como tratamientos de rescate con FVIII, visitas hospitalarias, atención en urgencias y procedimientos relacionados con la artropatía hemofílica. Otros apuntaron que la mayor potencia de denecimig frente a emicizumab podría reducir la necesidad de medicación de rescate adicional, dado que una proporción de pacientes con emicizumab sigue experimentando sangrados bajo profilaxis. Sin embargo, se coincidió en que estas estimaciones deben interpretarse con cautela debido a la falta de estudios de costes directos específicos para denecimig y que la puntuación se basaba en razonamiento experto a partir de la evidencia disponible.

4.2.10. Costes no médicos/indirectos

Las puntuaciones promedio globales del criterio costes no médicos/indirectos fueron las siguientes: denecimig vs. emicizumab (1,29 ± 0,49; mediana: 1,0; rango: 1-2) y denecimig vs. efanesoctocog alfa (1,71 ± 0,49; mediana: 2,0; rango: 1-2) (Figura 13).

Los expertos discutieron el posible impacto en costes indirectos, como la pérdida de productividad laboral o la necesidad de cuidados informales. Frente a emicizumab, se indicó que ambos son tratamientos subcutáneos y que emicizumab ya ha demostrado una reducción en la pérdida de productividad frente a terapias previas; por ello, la ventaja esperada de denecimig en este criterio fue considerada marginal, aunque algunos expertos señalaron que la mayor flexibilidad de pauta (con la opción mensual) podría reducir el número de desplazamientos y el tiempo dedicado al tratamiento.

Figura 13. Puntuación global, costes no médicos/indirectos



Fuente: puntuaciones de los expertos (n=7)

Frente a efanesoctocog alfa, los expertos atribuyeron una ventaja algo mayor, argumentando que la administración intravenosa semanal conlleva una mayor necesidad de cuidados y pérdida de productividad laboral, tanto del paciente como del cuidador y que la facilidad de auto inyección de denecimig sin necesidad de un profesional sanitario podría

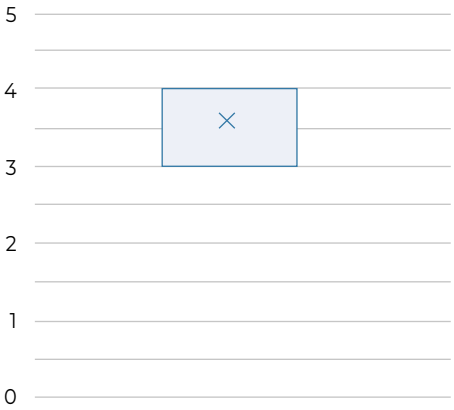
reducir significativamente estos costes. En ambos casos, se reconoció que el impacto real es difícil de estimar con la evidencia actualmente disponible.

4.2.11. Calidad de la evidencia

La puntuación promedio global (n=7) del criterio calidad de la evidencia fue de 3,57 ± 0,53 (mediana: 4,0; rango: 3-4), con escasa variabilidad entre los expertos (Figura 14).

En general, se consideró que los estudios de la serie FRONTIER presentan un diseño adecuado y proporcionan información relevante sobre la eficacia y seguridad de denecimig, con tamaños muestrales razonables y una mayor validez externa que los ensayos de los comparadores al incluir sistemáticamente pacientes con y sin inhibidores. No obstante, los expertos también señalaron limitaciones importantes: todos los estudios son de diseño abierto, lo que aumenta el riesgo de sesgo; no existen comparaciones directas frente a emicizumab ni frente a efanesoctocog alfa; los resultados se han presentado principalmente en forma de abstracts y comunicaciones a congresos; y denecimig aún no ha obtenido la autorización de comercialización por parte de la EMA ni la FDA en el momento de realización del proyecto. Se señaló asimismo que será necesario contar con más evidencia en vida real para confirmar los resultados observados en los ensayos clínicos.

Figura 14. Puntuación global, calidad de la evidencia



Fuente: puntuaciones de los expertos (n=7)

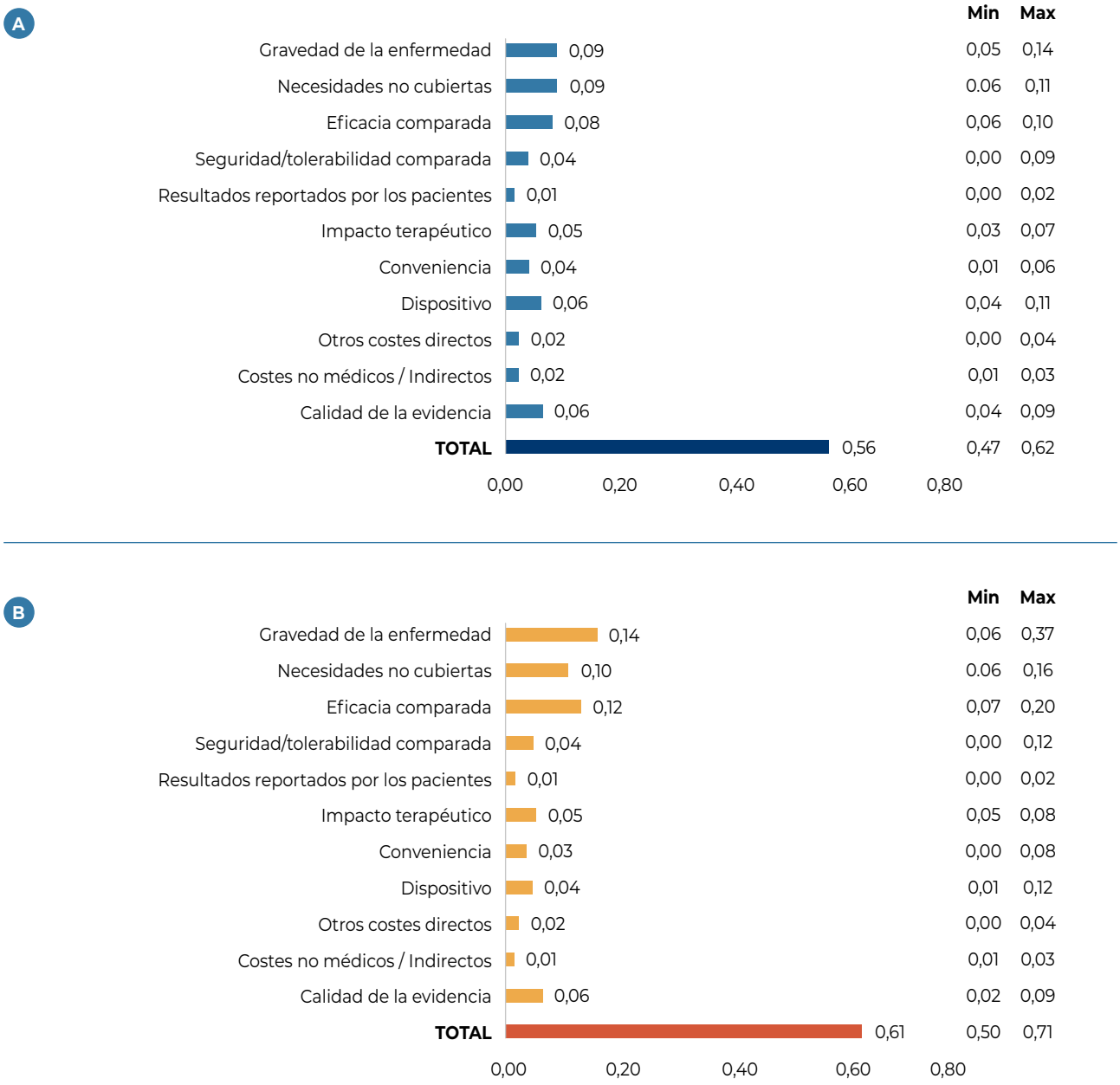
4.3. VALOR ESTIMADO FINAL (TEST)

El valor estimado final integra las ponderaciones y puntuaciones individuales de cada experto en una escala entre -1 y 1, mediante un modelo aditivo lineal. Dado que los expertos ponderaron los criterios a través de dos métodos alternativos, se obtienen dos valores estimados finales para cada comparación. Los resultados muestran que denecimig aporta un valor positivo frente a ambos comparadores e independientemente del método de ponderación empleado.

4.3.1. Denecimig vs. emicizumab

El valor estimado final promedio fue de 0,56 ± 0,06 (mediana: 0,57; rango: 0,47-0,62) bajo el método de escala 1-5, y de 0,61 ± 0,07 (mediana: 0,64; rango: 0,50-0,71) bajo el método de reparto de 100 puntos. Los criterios que más contribuyeron al valor total fueron la eficacia/efectividad, las necesidades no cubiertas y la gravedad de la enfermedad, si bien el peso relativo de este último fue más destacado bajo el método de reparto de 100 puntos que bajo la escala 1-5 (Figura 15).

Figura 15. Valor estimado final, promedio del comité de expertos (n=7), denecimig vs. emicizumab. A) método escala 1-5. B) método reparto de 100 puntos



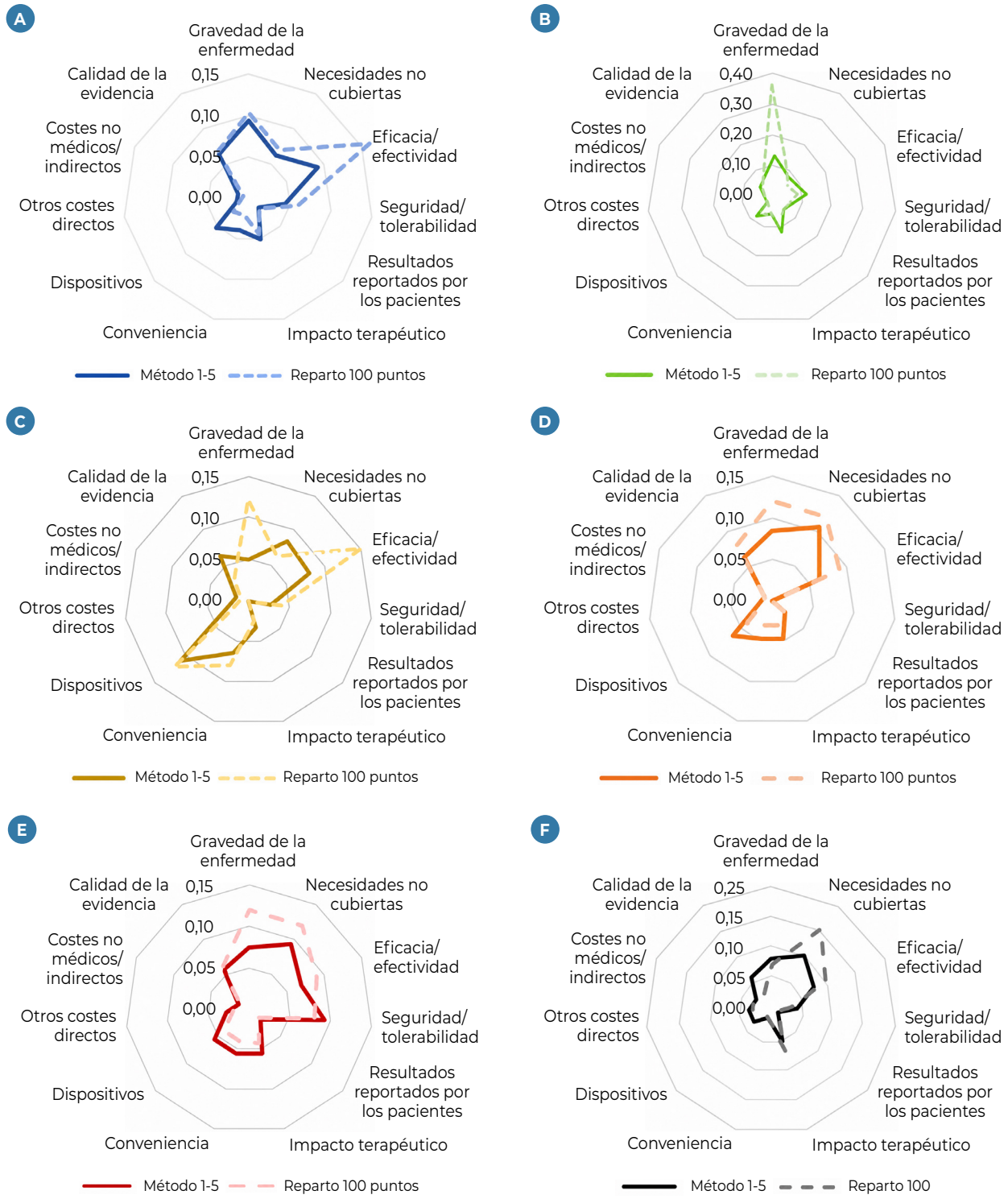
Fuente: Análisis de los autores a partir de las puntuaciones de los expertos (n=7).

La Figura 16 muestra la contribución de cada criterio al valor estimado final de denecimig frente a emicizumab, desagregada por los seis subgrupos del panel de expertos y bajo los dos métodos de ponderación (escala 1-5 y reparto de 100 puntos).

En el plano de los criterios, eficacia/efectividad, gravedad de la enfermedad, necesidades no cubiertas y calidad de la evidencia se identifican como los principales determinantes del resultado en la mayoría de las perspectivas. No obstante, el peso relativo de cada criterio varía de forma marcada según el subgrupo: farmacia hospitalaria atribuye una contribución particularmente elevada a la gravedad de la enfermedad, especialmente bajo el método de reparto de 100 puntos (0,37); enfermería sitúa al dispositivo como driver consistente en ambos métodos (0,11–0,12), por encima del resto de perspectivas; economía de la salud es la única perspectiva

con una contribución relevante de la seguridad/tolerabilidad (0,08–0,09), criterio que no contribuye desde la perspectiva de gestión (0,00 en ambos métodos); pacientes y gestión sitúan a las necesidades no cubiertas como criterio dominante, con un peso especialmente acentuado en pacientes bajo el método 100 puntos (0,16); y para clínicos, la eficacia/efectividad emerge como driver principal en el método 100 puntos (0,16).

Figura 16. Contribución de cada criterio al valor estimado final de denecimig frente a emicizumab por subgrupo del panel de expertos, bajo los métodos escala 1-5 y reparto de 100 puntos. A) Clínicos. B) Farmacia hospitalaria. C) Enfermería. D) Gestión. E) Economía de la salud. F) Pacientes.

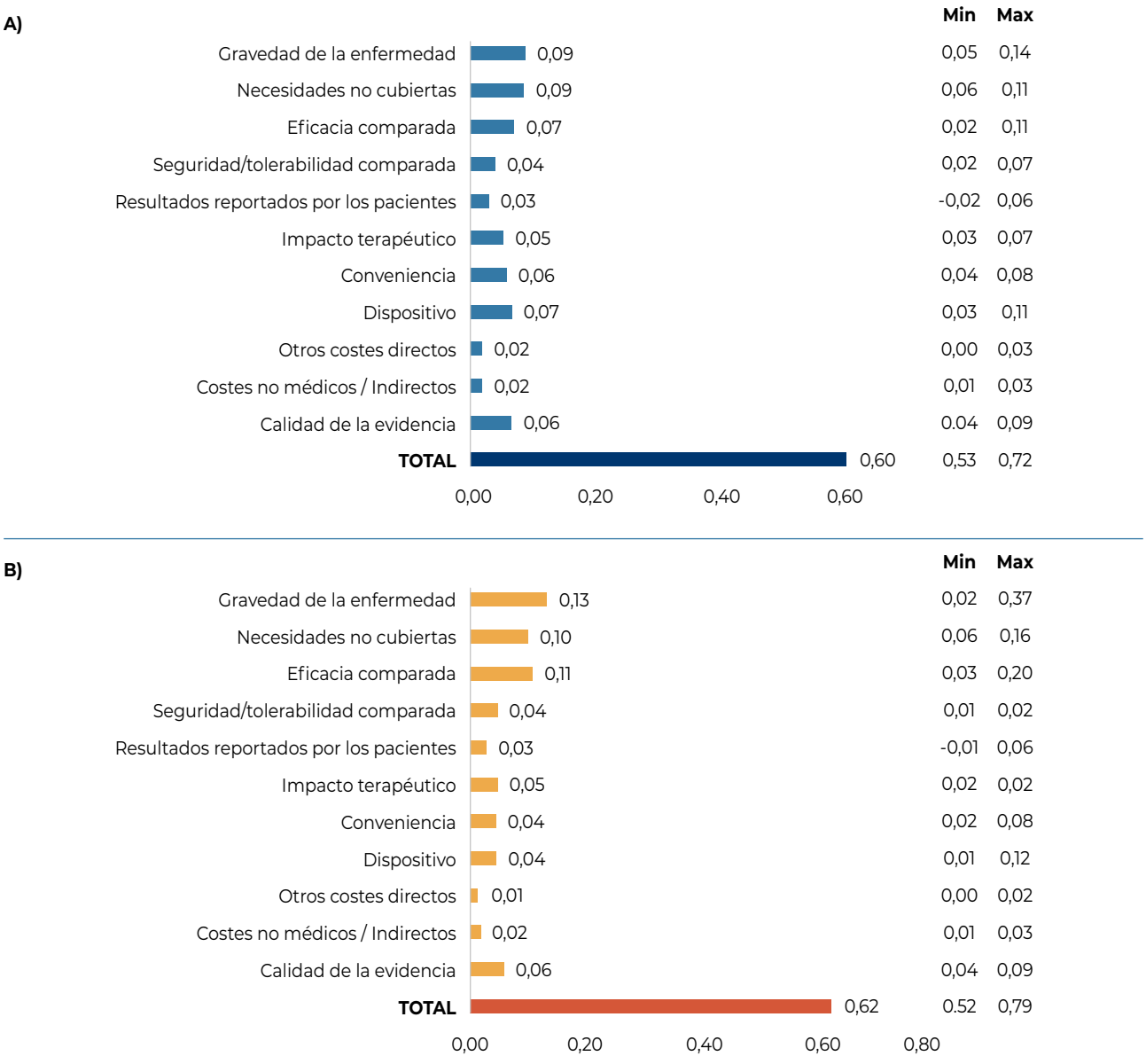


Fuente: Análisis de los autores a partir de las puntuaciones de los expertos (n=7).

4.3.2. Denecimig vs. efanesoctocog alfa

El valor estimado final promedio fue de 0,60 ± 0,07 (mediana: 0,60; rango: 0,53-0,72) bajo el método de escala 1-5, y de 0,62 ± 0,09 (mediana: 0,63; rango: 0,52-0,79) bajo el método de reparto de 100 puntos. Los valores fueron algo más elevados que en la comparación frente a emicizumab, aunque con mayor variabilidad entre expertos. Los criterios que más contribuyeron al incremento del valor estimado respecto a la comparación frente a emicizumab fueron la conveniencia, los resultados reportados por los pacientes y el dispositivo.

Figura 17. Valor estimado final, promedio del comité de expertos (n=7), denecimig vs. efanesoctocog alfa. A) método escala 1-5. B) método reparto de 100 puntos



Fuente: Análisis de los autores a partir de las puntuaciones de los expertos (n=7).

La Figura 18 muestra la contribución de cada criterio al valor estimado final de denecimig frente a efanesoctocog alfa, desagregada por los seis subgrupos del panel de expertos y bajo los dos métodos de ponderación (escala 1-5 y reparto de 100 puntos).

Los criterios que actúan como principales drivers de la valoración son consistentes con los identificados frente a emicizumab (gravedad de la enfermedad, necesidades no cubiertas, eficacia/efectividad y calidad de la evidencia), aunque emergen algunas particularidades específicas de la comparación frente a una terapia de reemplazo intravenosa. Farmacia hospitalaria mantiene su característica preponderancia de la gravedad de la enfermedad bajo el método de reparto de 100 puntos (0,37). Enfermería sitúa de nuevo al dispositivo como driver consistente (0,11–0,12) y muestra la contribución más elevada de eficacia/efectividad bajo el método 100 puntos (0,20), siendo además la única perspectiva con una contribución negativa de los resultados reportados por los pacientes (–0,02 / –0,01), lo que sugiere que los expertos de enfermería valoraron más favorablemente este criterio en efanesoctocog alfa. Pacientes y gestión mantienen las necesidades no cubiertas como criterio dominante, con un peso especialmente marcado en pacientes bajo el método 100 puntos (0,16). Economía de la salud presenta de nuevo el perfil más equilibrado, con contribuciones relevantes y homogéneas en gravedad, necesidades no cubiertas y eficacia.

Frente a la comparación con emicizumab, esta valoración muestra contribuciones algo más elevadas en criterios relacionados con la administración (conveniencia y dispositivo en clínicos, costes no médicos/indirectos en pacientes y economía de la salud), lo que refleja la diferencia de vía de administración (subcutánea de denecimig frente a intravenosa de efanesoctocog alfa). Como en la comparación previa, el reparto de 100 puntos amplifica los pesos de los criterios prioritarios de cada perspectiva, mientras que el método escala 1-5 produce distribuciones más homogéneas, manteniéndose estable el ranking interno de criterios dentro de cada subgrupo en ambos métodos.

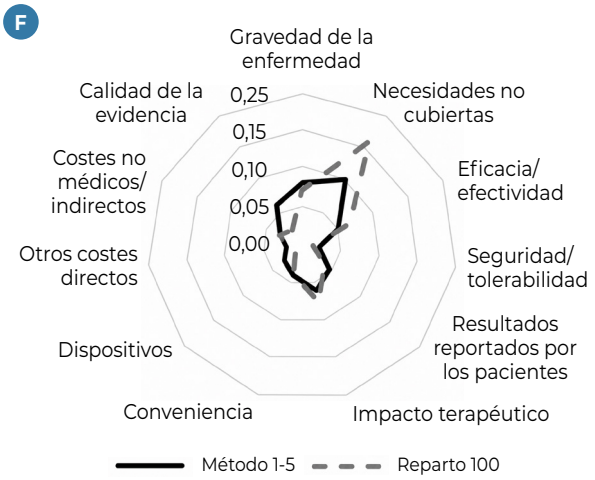
Figura 18. Contribución de cada criterio al valor estimado final de denecimig frente a efanesoctocog alfa por subgrupo del panel de expertos, bajo los métodos escala 1-5 y reparto de 100 puntos. A) Clínicos. B) Farmacia hospitalaria. C) Enfermería. D) Gestión. E) Economía de la salud. F) Pacientes.



E



F



Fuente: Análisis de los autores a partir de las puntuaciones de los expertos (n=7).

4.4. RE-TEST

Con el fin de evaluar la consistencia, replicabilidad y validez interna de los resultados, se solicitó a los expertos que, de manera individual y tras reflexionar sobre la discusión mantenida en la segunda reunión, volvieran a puntuar los criterios del MCDA (re-test). A diferencia del test, en el re-test únicamente se repitió el ejercicio de puntuación, manteniéndose las ponderaciones originales de cada experto. El re-test se realizó de forma online e individual, con un intervalo de tiempo suficiente respecto a la reunión para minimizar la influencia de las puntuaciones previas en las nuevas respuestas.

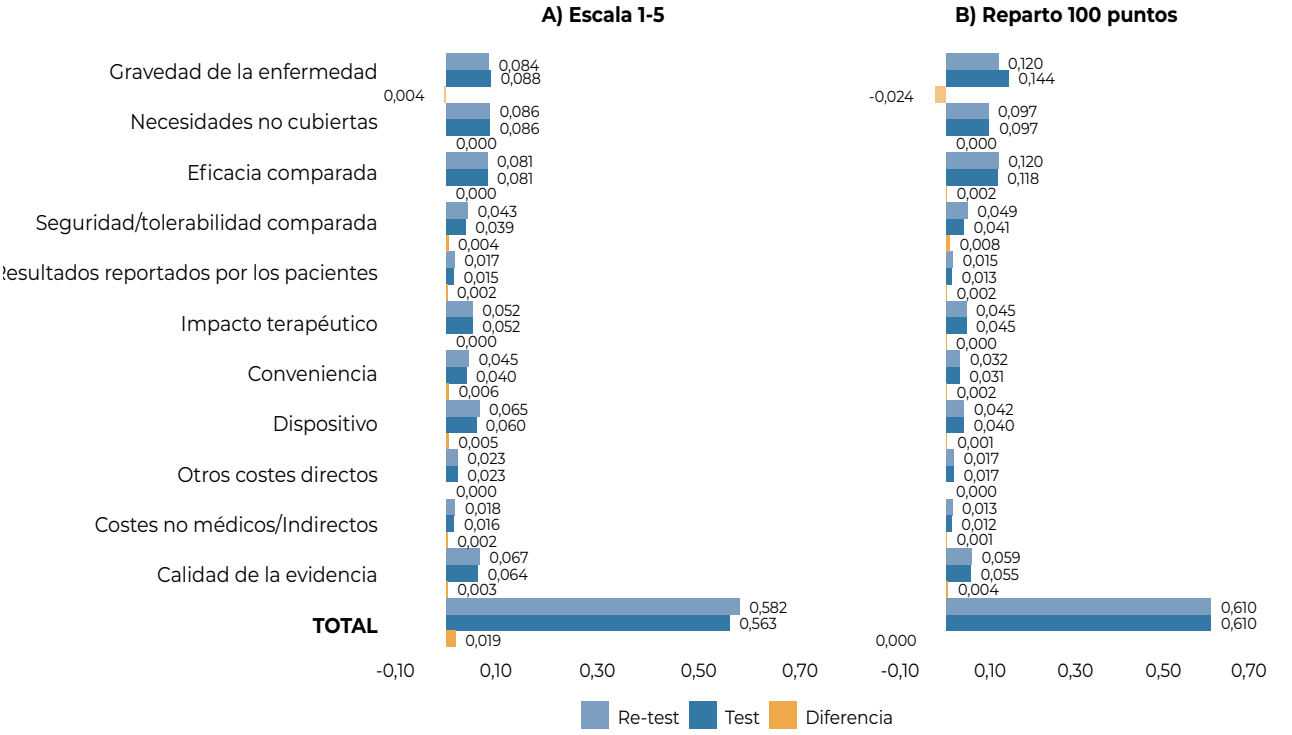
Para evaluar la consistencia entre el test y el re-test, se aplicó una batería de tres pruebas complementarias sobre los valores estimados finales de cada experto. Esta aproximación multimétodo se justifica por las limitaciones inherentes al tamaño muestral del comité (n=7), que condicionan la potencia estadística de cualquier prueba individual. Ninguna prueba aislada ofrece una imagen completa de la consistencia: el ICC captura la concordancia relativa entre mediciones, pero es sensible a la varianza entre sujetos; el test de Wilcoxon detecta sesgos sistemáticos en la dirección del cambio, pero no informa sobre su magnitud; y el análisis de Bland-Altman cuantifica el sesgo absoluto y los límites de acuerdo, ofreciendo una interpretación clínicamente intuitiva de la variabilidad. La combinación de las tres pruebas permite una evaluación más robusta y equilibrada de la consistencia test-retest que cualquiera de ellas por separado.

La Figura 19 y Figura 20 muestran los valores estimados finales del re-test frente a los del test para ambas comparaciones y métodos de ponderación.

Para la comparación de denecimig vs. emicizumab, los valores estimados finales del re-test fueron de 0,58 ± 0,04 (mediana: 0,58; rango: 0,52-0,63) bajo el método de escala 1-5 y de 0,61 ± 0,05 (mediana: 0,60; rango: 0,55-0,68) bajo el método de reparto de 100 puntos, frente a los valores del test de 0,56 ± 0,06 y 0,61 ± 0,07, respectivamente. Las variaciones entre test y re-test fueron de +3,4% (escala 1-5) y −0,8% (reparto de 100 puntos) (Figura 19).

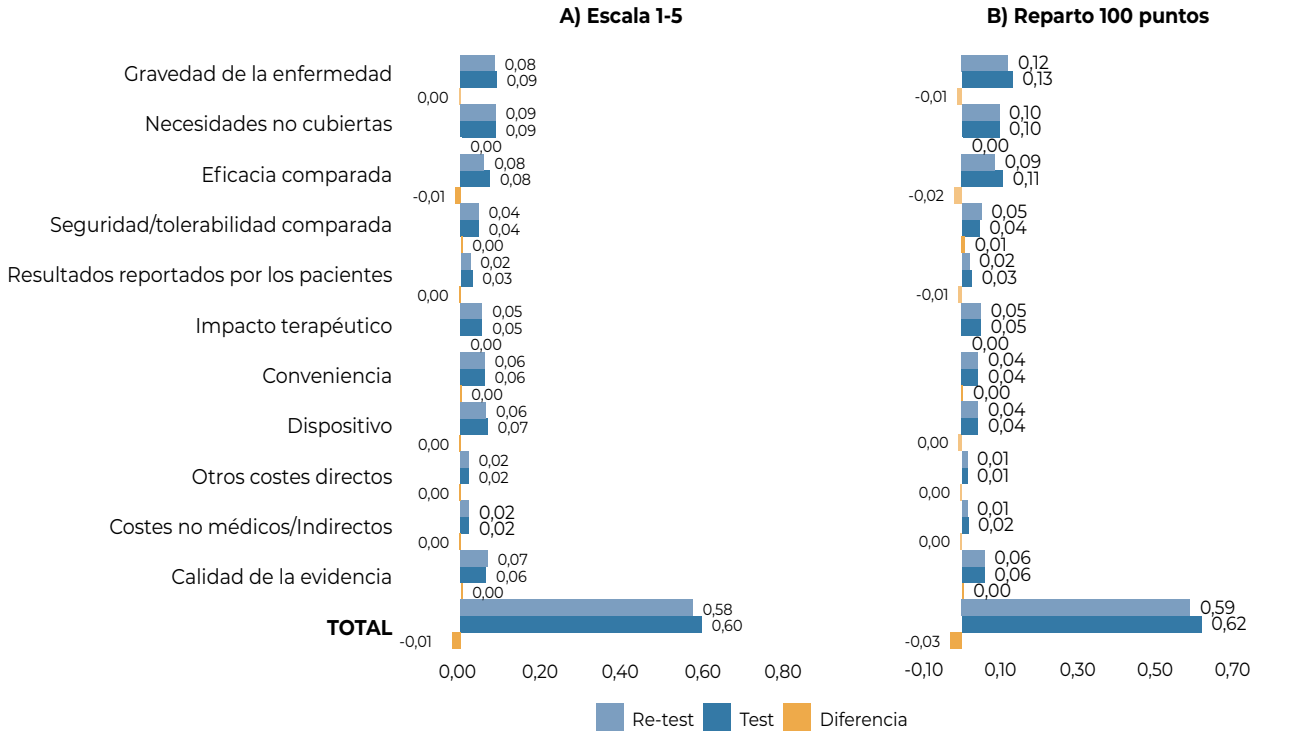
Por otro lado, los valores estimados finales del re-test para denecimig vs. efanesoctocog alfa fueron de 0,58 ± 0,08 (mediana: 0,60; rango: 0,43-0,66) bajo el método de escala 1-5 y de 0,59 ± 0,09 (mediana: 0,61; rango: 0,42-0,69) bajo el método de reparto de 100 puntos, frente a los valores del test de 0,60 ± 0,07 y 0,62 ± 0,09, respectivamente. Las variaciones entre test y re-test fueron de −3,7% y −4,8% (Figura 20).

Figura 19. Valores estimados finales del re-test (n=7), denecimig vs. emicizumab. A) método escala 1-5. B) método reparto de 100 puntos



Fuente: Análisis de los autores a partir de las puntuaciones de los expertos (n=7).

Figura 20. Valores estimados finales del re-test (n=7), denecimig vs. efanesoctocog alfa. A) método escala 1-5. B) método reparto de 100 puntos



Fuente: Análisis de los autores a partir de las puntuaciones de los expertos (n=7).

Los resultados de las tres pruebas de consistencia se detallan a continuación.

El ICC(C,1) (two-way mixed, consistencia, medida simple), calculado sobre los valores estimados finales individuales de cada experto, mostró una consistencia buena en tres de las cuatro series analizadas: frente a efanesoctocog alfa, ICC = 0,785 (IC95%: 0,18-0,96; p=0,010) bajo la escala 1-5 e ICC = 0,850 (IC95%: 0,36-0,97; p=0,004) bajo el reparto de 100 puntos; frente a emicizumab, ICC = 0,762 (IC95%: 0,12-0,95; p=0,014) bajo el reparto de 100 puntos. La única excepción fue la comparación frente a emicizumab bajo la escala 1-5, con un ICC de 0,216 (IC95%: −0,58-0,80; p=0,304) que no alcanzó significación estadística. Este valor no obedece a diferencias mayores entre rondas, sino a la combinación menos favorable para el estadístico: al expresar el ICC el cociente entre la varianza atribuible a las diferencias entre expertos y la varianza total, la menor dispersión interindividual de esta serie (DE del test de 0,055, frente a 0,069-0,090 en las restantes) unida a la mayor variabilidad intraindividual entre rondas (DE de las diferencias de 0,058, frente a 0,042-0,050) reduce el coeficiente aun siendo pequeñas las variaciones individuales, tal y como confirman el sesgo próximo a cero y los estrechos límites de acuerdo obtenidos en esta misma comparación (Tabla 10).

El test de Wilcoxon de los rangos con signo, aplicado para detectar diferencias sistemáticas entre test y re-test, resultó no significativo en las cuatro comparaciones, con p-valores comprendidos entre 0,188 y 0,812 (test exacto sobre las cinco diferencias no nulas de cada serie). No se detectó, por tanto, ninguna tendencia sistemática de cambio en el conjunto del comité, ni en las dos comparaciones ni bajo ninguno de los dos métodos de ponderación (Tabla 10).

El análisis de Bland-Altman sobre los valores estimados finales mostró sesgos (diferencia media test − re-test) próximos a cero en todas las comparaciones: −0,019 (escala 1-5, vs. emicizumab), +0,022 (escala 1-5, vs. efanesoctocog alfa), +0,005 (100 puntos, vs. emicizumab) y +0,030 (100 puntos, vs. efanesoctocog alfa). Los límites de acuerdo al 95% (LoA) fueron estrechos en todos los casos, con amplitudes inferiores a 0,23 puntos sobre una escala entre −1 y 1, lo que confirma que las diferencias individuales entre test y re-test son pequeñas y clínicamente no relevantes (Tabla 10).

Tabla 10. Resultados del análisis de consistencia test-retest

COMPARACIÓN	ESCALA	TEST	RE-TEST	Δ%	ICC(C,1)	IC 95%	P	WILCOXON P	BLAND-ALTMAN BIAS	LOA (95%)
Denecimig vs. emicizumab	1-5	0,563	0,582	+3,4%	0,216	−0,58; 0,80	0,304	0,625	−0,019	−0,133; 0,095
Denecimig vs. emicizumab	100 puntos	0,615	0,610	-0,8%	0,762	0,12; 0,95	0,014	0,812	+0,005	−0,077; 0,087
Denecimig vs. efanesoctocog alfa	1-5	0,600	0,578	−3,7%	0,785	0,18; 0,96	0,010	0,312	+0,022	−0,075; 0,119
Denecimig vs. efanesoctocog alfa	100 puntos	0,619	0,589	−4,8%	0,850	0,36; 0,97	0,004	0,188	+0,030	−0,068; 0,127

Nota: Test y re-test expresados como valor estimado final promedio del comité (n=7), en escala −1 a 1. Δ% = variación porcentual del re-test respecto al test. ICC(C,1): coeficiente de correlación intraclase, two-way mixed, consistencia, medida simple, calculado sobre los valores estimados finales individuales de cada experto. Wilcoxon: test de Wilcoxon de los rangos con signo (H0: no existe diferencia sistemática entre test y re-test). Bland-Altman bias: diferencia media (test − re-test). LoA: límites de acuerdo al 95% (bias ± 1,96 DE).

Desde esta perspectiva, los tres indicadores apuntan en la misma dirección: las variaciones en los valores estimados finales entre test y re-test son pequeñas en términos absolutos (inferiores al 5% en todos los casos), los sesgos de Bland-Altman son prácticamente nulos (todos iguales o inferiores a 0,03 puntos sobre una escala de −1 a 1), el test de Wilcoxon no detecta tendencias sistemáticas en ninguna dirección en ninguna de las comparaciones y el ICC indica una consistencia buena en tres de las cuatro series (0,762-0,850). El menor valor obtenido frente a emicizumab bajo la escala 1-5 (0,216) responde a la homogeneidad de las valoraciones en esa serie y no a una inconsistencia real en el comportamiento del comité, tal y como respaldan el resto de indicadores para esa misma comparación

5

DISCUSIÓN

En este apartado se discuten los principales resultados obtenidos en el MCDA, contextualizándolos frente a otros ejercicios similares realizados en enfermedades raras, y se exponen las limitaciones metodológicas más relevantes del proyecto.

5 DISCUSIÓN

El MCDA permite un abordaje holístico en la evaluación de una intervención sanitaria, al incorporar de manera explícita diferentes perspectivas y criterios, fomentando el debate multidisciplinar. Este proyecto ha permitido aplicar un enfoque metodológico consistente y transparente para evaluar el valor que aporta denecimig en el tratamiento de la hemofilia A con y sin inhibidor en España, frente a dos comparadores clínicamente relevantes: emicizumab y efanesoctocog alfa.

Los valores estimados finales obtenidos constataron que, independientemente del método de ponderación aplicado, denecimig aporta valor añadido frente a ambos comparadores (0,56-0,61 frente a emicizumab y 0,60-0,62 frente a efanesoctocog alfa), sobre una escala de −1 a 1. Estos valores se sitúan por encima del rango habitualmente observado en MCDA similares realizados en enfermedades raras en España, que oscila entre 0,27 y 0,55[96–98]. y superan asimismo el valor de 0,45 obtenido para etranacogene dezaparvovec en hemofilia B grave[97] lo que podría explicarse en parte por las mayores incertidumbres de seguridad a largo plazo inherentes a las terapias génicas. Denecimig fue percibido por los expertos como un fármaco que ofrece una eficacia superior a los comparadores, con una reducción sustancial de la tasa anual de sangrados (incluyendo en pacientes con inhibidores) y una mayor potencia farmacodinámica que emicizumab. En línea con lo observado en otros MCDA en enfermedades raras[12,13,98], los criterios de mayor peso relativo fueron la gravedad de la enfermedad, las necesidades no cubiertas y la eficacia comparada, mientras que la seguridad/tolerabilidad fue el criterio con mayor variabilidad de opiniones entre expertos en ambas comparaciones, reflejando la incertidumbre propia de los datos disponibles en el momento del análisis. El peso otorgado a las necesidades no cubiertas es coherente con lo expresado por las propias personas con hemofilia en España, que en una encuesta promovida por la Federación Española de Hemofilia señalaron la reducción de la frecuencia de las inyecciones como su principal demanda sobre el tratamiento[99].

Los resultados del análisis de sensibilidad (re-test) avalan la robustez de estos hallazgos. La batería de pruebas de consistencia aplicadas (ICC, test de Wilcoxon y análisis de Bland-Altman) mostró resultados convergentes, con variaciones entre test y re-test inferiores al 5% en todos los casos y ausencia de sesgos sistemáticos en todas las comparaciones, confirmando la estabilidad de los valores estimados finales como reflejo genuino de la opinión del comité.

No obstante, el estudio no está exento de limitaciones. En primer lugar, denecimig no ha obtenido aún la autorización de comercialización por parte de la EMA ni la FDA en el momento de realización de este proyecto, y parte de la evidencia disponible procede principalmente de ensayos clínicos presentados en forma de abstracts y comunicaciones a congresos, sin comparaciones directas frente a ninguno de los dos comparadores seleccionados. Esta limitación se refleja en la mayor dispersión de opiniones observada en criterios como la eficacia y la seguridad Con posterioridad a la fecha de corte de la evidencia de este proyecto, los resultados a 26 semanas del ensayo pivotal FRONTIER-2 han sido publicados en una revista revisada por pares[95], lo que atenúa parcialmente esta limitación. Dado que dicha publicación no estuvo disponible para el comité en el momento de la valoración, no ha influido en las puntuaciones asignadas, en particular en el criterio de nivel de la evidencia y grado de recomendación. Ello refuerza la conveniencia de reevaluar este ejercicio a medida que la evidencia madure y se disponga de experiencia en vida real. En segundo lugar, el tamaño del comité (n=7), aunque en línea con proyectos similares, condiciona la potencia estadística de los análisis de consistencia. En tercer lugar, como en cualquier ejercicio MCDA, existe un cierto grado de subjetividad inherente a las evaluaciones, que refleja las percepciones y la experiencia individual de cada experto, y que es intrínseca a la mayoría de los procesos de evaluación y toma de decisiones en el ámbito sanitario.

A pesar de estas limitaciones, este MCDA proporciona una evaluación estructurada, multidimensional y transparente del valor de denecimig en el tratamiento de la hemofilia A, que complementa los enfoques de evaluación económica tradicionales y puede servir de referencia en los procesos de toma de decisiones sobre su evaluación, financiación y acceso en España, especialmente en el contexto de un fármaco con un perfil de valor diferencial frente a las opciones actualmente disponibles.

6

CONCLUSIONES

En este apartado se recogen las principales conclusiones derivadas del proceso de análisis de decisión multicriterio, sintetizando el valor aportado por denecimig frente a los comparadores evaluados y su relevancia para la toma de decisiones en el ámbito sanitario.

La hemofilia A es una enfermedad con importantes necesidades no cubiertas, siendo las más relevantes la persistencia de sangrados intercurrentes bajo profilaxis, el riesgo de desarrollo de inhibidores frente al FVIII y la carga del tratamiento sobre la calidad de vida de los pacientes. Esto refuerza la importancia de considerar estos y otros aspectos en la evaluación de los nuevos tratamientos.

Bajo una metodología de creciente uso en el ámbito sanitario como es el MCDA, denecimig ha sido evaluado por un comité multidisciplinar como un fármaco que aporta valor añadido en el tratamiento de la hemofilia A con y sin inhibidor, al mostrar una eficacia superior a los comparadores seleccionados, un perfil de seguridad favorable y ventajas relevantes en términos de conveniencia y dispositivo, especialmente frente a efanesoctocog alfa. Los valores estimados finales promedio del comité oscilaron entre 0,56 y 0,61 frente a emicizumab y entre 0,60 y 0,62 frente a efanesoctocog alfa, sobre una escala de −1 a 1, siendo consistentes entre los dos métodos de ponderación empleados y robustos en el análisis de sensibilidad.

Este tipo de ejercicios permiten identificar dónde radica el valor de las intervenciones sanitarias para los distintos agentes, fomentan la comunicación entre ellos y pueden servir de referencia en la toma de decisiones sobre evaluación, financiación y acceso.

REFERENCIAS

1. Chowdary P, Carcao M, Kenet G, Pipe SW. Haemophilia. The Lancet. 2025;405(10480):736-50, doi: 10.1016/S0140-6736(24)02139-1.
2. Santagostino E, Dougall A, Jackson ML, Khair K, Mohan R, Chew K, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. Chapter 2: Comprehensive care of hemophilia. John Wiley & Sons Ltd; 2020.
3. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, et al. Haemophilia. Nat Rev Dis Primer. 2021;7(1):45, doi: 10.1038/s41572-021-00278-x.
4. Arbesú G. Emicizumab: nuevo tratamiento para personas con hemofilia A con y sin inhibidor. Rev Hematol. 2019;23(3):81-90.
5. Bimanis J, Rojas M, Tovar M, Vargas H. Concentración de inhibidores anti VIII en pacientes con hemofilia A que acudieron a una consulta hematológica. Salus. 2012;16(3):026-32.
6. Malec L, Salehi H, Ball N, Lai S, Afonso M. Unmet Needs in People with Hemophilia Receiving Prophylaxis Treatment: A Real-World Survey. Blood. 2024;144(Supplement 1):2314-2314, doi: 10.1182/blood-2024-204490.
7. Dargaud Y, Lobet S, Roussel N, Valentino LA. Unmet needs in hemophilic arthropathy. Blood Rev. 2025;74:101304, doi: 10.1016/j.blre.2025.101304.
8. Jena RK, Dolai TK, Bhattacharyya J, Garg K, Sethy S, Jha SC, et al. Unmet Needs in Hemophilia: A Narrative Review. J Assoc Physicians India. 2025;73(7):e61-5, doi: 10.59556/japi.73.1055.
9. Blonda A, Denier Y, Huys I, Simoens S. How to Value Orphan Drugs? A Review of European Value Assessment Frameworks. Front Pharmacol. 2021;12, doi: 10.3389/fphar.2021.631527.
10. Gilabert-Perramon A, Torrent-Farnell J, Catalan A, Prat A, Fontanet M, Puig-Peiró R, et al. Drug evaluation and decision making in Catalonia: development and validation of a methodological framework based on multi-criteria decision analysis (MCDA) for orphan drugs. Int J Technol Assess Health Care. 2017:1-10, doi: 10.1017/S0266462317000149.
11. Baran-Kooiker A, Czech M, Kooiker C. Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) Models in Health Technology Assessment of Orphan Drugs—a Systematic Literature Review. Next Steps in Methodology Development? Front Public Health. 2018;6, doi: 10.3389/fpubh.2018.00287.
12. Guarga L, Badia X, Obach M, Fontanet M, Prat A, Vallano A, et al. Implementing reflective multicriteria decision analysis (MCDA) to assess orphan drugs value in the Catalan Health Service (CatSalut). Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):157, doi: 10.1186/s13023-019-1121-6.
13. Zelei T, Mendola ND, Elezbawy B, Németh B, Campbell JD. Criteria and Scoring Functions Used in Multi-criteria Decision Analysis and Value Frameworks for the Assessment of Rare Disease Therapies: A Systematic Literature Review. PharmacoEconomics - Open. 2021;5(4):605-12, doi: 10.1007/s41669-021-00271-w.
14. Kolasa K, Zwolinski KM, Kalo Z, Hermanowski T. Potential impact of the implementation of multiple-criteria decision analysis (MCDA) on the Polish pricing and reimbursement process of orphan drugs. Orphanet J Rare Dis. 2016;11:23, doi: 10.1186/s13023-016-0388-0.
15. Zozaya González, N, Oliva Moreno, J, Hidalgo Vega, A, Alcalá Revilla, B, García Ruíz, A, García-Agua Soler, N, et al. El análisis de decisión multi-criterio en el ámbito sanitario. Fundación Weber; 2018.
16. Zozaya, N, Oliva Moreno, J, HIdalgo-Vega, A. Multi-Criteria Decision Analysis in Healthcare. Its isefulness and limitations for decision making. Weber Foundation; 2018.
17. EVIDEM Collaboration. EVIDEM Framework 10th edition- Overview. [accedido 4 enero 2018]. Disponible en: https://www.evidem.org/evidem-framework/.
18. Thokala P, Devlin N, Marsh K, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. Value Health. 2016;19(1):1-13, doi: 10.1016/j.jval.2015.12.003.
19. ORPHAR-SEFH. Manual para el desarrollo de un informe de evaluación de medicamentos huérfanos por parte del grupo ORPHAR-SEFH usando metodología de Análisis de Decisión Multicriterio. 2020.
20. Grupo Orphar-SEFH. Análisis de las evaluaciones de medicamentos huérfanos realizadas en España entre el 2018-2022 utilizando el Análisis de Decisión Multicriterio (MCDA). 2023.
21. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Evidence and Value: Impact on DEcisionMaking – the EVIDEM framework and potential applications. BMC Health Serv Res. 2008;8(1), doi: 10.1186/1472-6963-8-270.

ÍNDICE

22. Persson P, Amstrup A-B, Coester HV, Matytsina I, Bas S. Mim8, a novel factor VIIIa mimetic bispecific antibody, shows favorable safety and pharmacokinetics in healthy adults. Res Pract Thromb Haemost. 2023;7(6):102181, doi: 10.1016/j.rpth.2023.102181.

23. Campos J, PhD. Novo Nordisk Submits FDA Application for Hemophilia A Therapy. Hematol Advis. 2025, Disponible en: https://www.hematologyadvisor.com/news/hemophilia-novo-nordisk-fda-application-treatment-risk/.

24. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020;26(S6):1-158, doi: 10.1111/hae.14046.

25. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. Ann Intern Med. 2019;171(8):540-6, doi: 10.7326/M19-1208.

26. Bhopale GM, Nanda RK. Blood coagulation factor VIII: An overview. J Biosci. 2003;28(6):783-9, doi: 10.1007/BF02708439.

27. Kizilocak H, Young G. Diagnosis and treatment of hemophilia. Clin Adv Hematol Oncol HO. 2019;17(6):344-51.

28. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. Br J Haematol. 2020;190(5):684-95, doi: 10.1111/bjh.16704.

29. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, Giangrande PLF, Hill FGH, Hay CRM, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood. 2007;110(3):815-25, doi: 10.1182/blood-2006-10-050435.

30. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H, THE ORTHOPAEDIC OUTCOME STUDY GROUP. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. J Intern Med. 1994;236(4):391-9, doi: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb00815.x.

31. Jardim LL, Chaves DG, Rezende SM. Development of inhibitors in hemophilia A: An illustrated review. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4(5):752-60, doi: 10.1002/rth2.12335.

32. World Federation of Hemophilia. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey 2024. 2025.

33. Ministerio de Sanidad. Grupo de trabajo del Registro Estatal de Enfermedades Raras. Informe ReeR 2024: Situación de las Enfermedades Raras en España. 2024.

34. Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones de población: serie 2024-2074. Población residente en España a 1 de enero, por sexo, edad y año. [accedido 17 septiembre 2025]. Disponible en: https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=36643.

35. Van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. Blood. 2019;134(3):317-20, doi: 10.1182/blood.2019000658.

36. Ragni MV, Berntorp E, Carcao M, Escuriola Ettingshausen C, Nedzinskas A, Ozelo MC, et al. Chapter 8: Inhibitors to clotting factor. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. 3rd ed. Oxford: John Wiley & Sons Ltd; 2020. p. 107-20.

37. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Hemofilia. Guía Terapéutica. 2012.

38. W Collins P, Chalmers E, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S, et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. Br J Haematol. 2013;162(6):758-73, doi: 10.1111/bjh.12463.

39. Konkle B, Shelley Nakaya F. Haemophilia A. Seattle (WA): University of Washington: GeneReviews; 2025.

40. Poonnoose P, Carneiro JDA, Cruickshank AL, El Ekiaby M, Perez Bianco RP, Ozelo MC, et al. Episodic replacement of clotting factor concentrates does not prevent bleeding or musculoskeletal damage – the MUSFIH study. Haemophilia. 2017;23(4):538-46, doi: 10.1111/hae.13242.

41. World Federation of Hemophilia. Genetic counselling for hemophilia. 2015.

42. Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, Pérez R, Batlle J, et al. Haemophilia in Spain. Haemophilia. 2009;15(3):665-75, doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02001.x.

43. Aznar JA, Altisent C, Álvarez-Román MT, Bonanad S, Mingot-Castellano ME, López MF. Moderate and severe haemophilia in Spain: An epidemiological update. Haemophilia. 2018;24(3), doi: 10.1111/hae.13462.

44. Hassan S, Monahan RC, Mauser-Bunschoten EP, Van Vulpen LFD, Eikenboom J, Beckers EAM, et al. Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001–2018. J Thromb Haemost. 2021;19(3):645-53, doi: 10.1111/jth.15182.

REFERENCIAS

45. Hoots WK. Emergency care issues in hemophilia. 2007.

46. Alam AU, Karkhaneh M, Attia T, Wu C, Sun HL. All-cause mortality and causes of death in persons with haemophilia: A systematic review and meta-analysis. Haemoph Off J World Fed Hemoph. 2021;27(6):897-910, doi: 10.1111/hae.14423.

47. Hay CRM, Nissen F, Pipe SW. Mortality in congenital hemophilia A – a systematic literature review. J Thromb Haemost. 2021;19:6-20, doi: 10.1111/jth.15189.

48. Payne AB, Ghaji N, Mehal JM, Chapman C, Haberling DL, Kempton CL, et al. Mortality Trends and Causes of Death in Persons with Hemophilia in the United States, 1999-2014. Blood. 2017;130(Supplement 1):755, doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.755.755.

49. Asociacion castellano leonesa de hematologia y hemoterapia. Guía asistencial de hemofilia en Castilla y León. 2015.

50. Walsh CE, Soucie JM, Miller CH, and the United States Hemophilia Treatment Center Network. Impact of inhibitors on hemophilia a mortality in the U nited S tates. Am J Hematol. 2015;90(5):400-5, doi: 10.1002/ajh.23957.

51. Eckhardt CL, Loomans JI, Van Velzen AS, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, Schwaab R, et al. Inhibitor development and mortality in non-severe hemophilia A. J Thromb Haemost. 2015;13(7):1217-25, doi: 10.1111/jth.12990.

52. Walsh CE, Jiménez-Yuste V, Auerswald G, Grancha S. The burden of inhibitors in haemophilia patients. Thromb Haemost. 2016;116 Suppl 1:S10-17, doi: 10.1160/TH16-01-0049.

53. Sammels M, Vandesande J, Vlaeyen E, Peerlinck K, Milisen K. Falling and fall risk factors in adults with haemophilia: an exploratory study. Haemophilia. 2014;20(6):836-45, doi: 10.1111/hae.12512.

54. Kempton CL, Makris M, Holme PA. Management of comorbidities in haemophilia. Haemophilia. 2021;27(S3):37-45, doi: 10.1111/hae.14013.

55. Soucie JM, Le B, Dupervil B, Poston JN. Prevalence of comorbid conditions among older males with haemophilia receiving care in haemophilia treatment centers in the United States. Haemophilia. 2022;28(6):986-95, doi: 10.1111/hae.14647.

56. Marchesini E, Oliovecchio E, Coppola A, Santagostino E, Radossi P, Castaman G, et al. Comorbidities in persons with haemophilia aged 60 years or more compared with age-matched people from the general population. Haemophilia. 2018;24(1), doi: 10.1111/hae.13379.

57. Varaklioti A, Kontodimopoulos N, Niakas D, Kouramba A, Katsarou O. Health-Related Quality of Life and Association With Arthropathy in Greek Patients with Hemophilia. Clin Appl Thromb. 2018;24(5):815-21, doi: 10.1177/1076029617733041.

58. De La Corte-Rodríguez H, Bystrická L, Ball N, Olsen S, Golden K, Hakimi Z, et al. Assessment of joint health in patients receiving prophylaxis for haemophilia A: a cross-sectional survey in five European countries. BMJ Open. 2024;14(9):e082204, doi: 10.1136/bmjopen-2023-082204.

59. Álvarez-Román MT, Nuñez Vazquez RJ, Benitez Hidalgo O, Quintana Paris L, Entrena Ureña L, Lopez Jaime FJ, et al. Humanisticburden of haemophilia A without inhibitors: A cross-sectional analysis of the HemoLIFE study. Haemophilia. 2024;30(4):950-8,doi: 10.1111/hae.15057

60. Oladapo AO, Epstein JD, Williams E, Ito D, Gringeri A, Valentino LA. Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials. Haemophilia. 2015;21(5), doi: 10.1111/hae.12759

61. Klamroth R, Windyga J, Radulescu V, Collins PW, Stasyshyn O, Ibrahim HM, et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: results from the phase 3 PROPEL study. Blood. 2021;137(13):1818-27, doi: 10.1182/blood.2020005673.

62. Ebbert PT, Xavier F, Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. Haemophilia. 2020;26(1):41-6, doi: 10.1111/hae.13877.

63. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. N Engl J Med. 2018;379(9):811-22, doi: 10.1056/NEJMoa1803550.

64. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. Lancet Haematol. 2019;6(6):e295-305, doi: 10.1016/S2352-3026(19)30054-7.

65. Tischer B, Marino R, Napolitano M. Patient preferences in the treatment of hemophilia A: impact of storage conditions on product choice. Patient Prefer Adherence. 2018;Volume 12:431-41, doi: 10.2147/PPA.S151812.

66. Lentz SR, Chowdary P, Gil L, Lopez-Jaime FJ, Mahlangu J, Matytsina I, et al. FRONTIER1: a partially randomized phase 2 study assessing the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of Mim8, a factor VIIIa mimetic. J Thromb Haemost JTH.

2024;22(4):990-1000, doi: 10.1016/j.jtha.2023.12.016.

67. Lentz S, Abraham A, Ay C, et al. Mim8 prophylaxis in adults and adolescents with Hemophilia A: 52-week efficacy and safety outcomes from the Phase 3 FRONTIER2 study. 2025, Disponible en: https://sciencehub.novonordisk.com/congresses/ash2025/frontier2.html.

68. Matsushita T, Chowdary P, Banchev AM, Kavakli K, Kremer Hovinga JA, Windyga J, et al. Safety and Efficacy of Mim8 Prophylaxis Administered Once Every Two Weeks for Patients with Hemophilia A with or without Inhibitors: Interim Analysis of the FRONTIER4 Open-Label Extension Study. Blood. 2024;144(Supplement 1):718-718, doi: 10.1182/blood-2024-198617.

69. Mahlangu J, Jímenez-Yuste V, Høgh Nielsen A, et al. PB0812 - Evaluating pen-injector handling and PROs in patients switching from emicizumab to Mim8 in FRONTIER5. ISTH. 2025, Disponible en: https://academy.isth.org/isth/2025/isth-2025-congress/4167914/johnny.mahlangu.pb0812.-.evaluating.pen-injector.handling.and.pros.in.patients.html?f=menu%3D16%2Abrowseby%3D9%2Asortby%3D1%2Atrend%3D12274.

70. Yang R, Wang S, Wang X, Sun J, Chuansumrit A, Zhou J, et al. Prophylactic emicizumab for hemophilia A in the Asia-Pacific region: A randomized study (HAVEN 5). Res Pract Thromb Haemost. 2022;6(2):e12670, doi: 10.1002/rth2.12670.

71. von Drygalski A, Chowdary P, Kulkarni R, Susen S, Konkle BA, Oldenburg J, et al. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. N Engl J Med. 2023;388(4):310-8, doi: 10.1056/NEJMoa2209226.

72. Kreilgaard M, Matytsina I, Persson P. Model-informed drug development of Mim8 – a next-generation bispecific antibody for treatment of haemophilia A. Eur J Pharm Sci. 2025;212:107162, doi: 10.1016/j.ejps.2025.107162.

73. Shima M, Nogami K, Nagami S, Yoshida S, Yoneyama K, Ishiguro A, et al. A multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. Haemophilia. 2019;25(6):979-87, doi: 10.1111/hae.13848.

74. Tokugawa T, Sawada A, Higasa S, Asai M, Nakazawa H, Nagao A, et al. The First Three Japanese Haemophilia A Patients in Whom Factor VIII Inhibitors Were Observed During Prophylactic Treatment With Efanesoctocog Alfa. Haemophilia. 2025:hae.70196, doi: 10.1111/hae.70196.

75. Hermans C, Ahuja S, Alzahrani H, et al. From efficacy to experience: 52-week patient-reported outcomes with Mim8 in adolescents and adults with Hemophilia A with or without inhibitors (FRONTIER2). ASH 2025. 2025, Disponible en: https://sciencehub.novonordisk.com/congresses/ash2025/mim8.html.

76. NovoNordisk. Novo Nordisk A/S: Once-weekly Mim8 is well-tolerated and efficacious in children living with haemophilia A with and without inhibitors. 2025, Disponible en: https://www.inderes.dk/en/releases/novo-nordisk-as-once-weekly-mim8-is-well-tolerated-and-efficacious-in-children-living-with-haemophilia-a-with-and-without-inhibitors.

77. Malec L, Peyvandi F, Chan AKC, Königs C, Zulfikar B, Yuan H, et al. Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Children with Severe Hemophilia A. N Engl J Med. 2024;391(3):235-46, doi: 10.1056/NEJMoa2312611.

78. CIMA. FICHA TECNICA ALTUVOCT 500 UI POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE. 2024, Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1241824002/FT_1241824002.html?utm_source=chatgpt.com.

79. European medicines agency. Hemlibra, emicizumab. s. f., Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemlibra.

80. Shastri L, Mulders G, Sparre T. Expedited learning and enhanced usability of a pre-filled Mim8 pen injector for the management of haemophilia A. 2025.

81. NovoNordisk. MIM8 vs emicizumab: key differentiators of value. 2025.

82. NovoNordisk. Annual treatment with Mim8 Dragonfly incl. drug and needle. Carbon Footprint Report. 2025.

83. Peral C, De Lossada Juste A, Lwoff N, Espinoza-Cámac N, Casado MÁ, Burke T, et al. Economic and Humanistic Burden of Moderate and Severe Hemophilia A and B in Spain: Real-World Evidence Insights from the CHESS II Study. J Health Econ Outcomes Res. 2024;11(1), doi: 10.36469/001c.92369.

84. Voorberg J, Postmus T, Schols S. Next generation FVIII mimetic bispecific antibody for hemophilia A. J Thromb Haemost. 2022;20(6):1301-5, doi: 10.1111/jth.15705.

85. Bonanad S, Álvarez MT, Núñez R, Poveda JL, Gil B, Ruíz-Beato E, et al. Costs of the management of hemophilia A with inhibitors in Spain. Glob Reg Health Technol Assess. 2021;8:35-42, doi: 10.33393/grhta.2021.2234.

86. Kenet G, Fujii T. Safety of recombinant activated factor VII for treatment of breakthrough bleeds in patients with congenital hae-

mophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis: Review of the real-world evidence. Haemophilia. 2024;30(2):267-75, doi: 10.1111/hae.14933.

87. Hassan E, Motwani J. Breakthrough bleeding episodes in pediatric severe hemophilia a patients with and without inhibitors receiving emicizumab prophylaxis: a single-center retrospective review. Pediatr Hematol Oncol. 2022;39(5):418-26, doi: 10.1080/08880018.2021.2004269.

88. Dymond A, Arnaud A, Agirrezabal I, Green W. Cost Effectiveness of Efanesoctocog Alfa Versus Factor VIII Extended Half-Life in Adolescent and Adult Patients with Hemophilia A in the USA. PharmacoEconomics. 2025, doi: 10.1007/s40273-025-01556-2.

89. Chowdary P, Polito L, Oellerich M, Chafaie R, Burke T, Blenkiron T, et al. Mental Health, Work Productivity, and Quality of Life in People with Severe Haemophilia A Receiving Prophylaxis: Findings from the CHESS Data Platform. TH Open. 2025;09(CP):a-2658-6151, doi: 10.1055/a-2658-6151.

90. Franchini M, Mannucci PM. Inhibitors of propagation of coagulation (factors VIII, IX and XI): a review of current therapeutic practice. Br J Clin Pharmacol. 2011;72(4):553-62, doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03899.x.

91. Franchini M, Mannucci P. Past, present and future of hemophilia: a narrative review. Orphanet J Rare Dis. 2012;7(1):24, doi: 10.1186/1750-1172-7-24.

92. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. Cir Esp. 2014;92(2):82-8, doi: 10.1016/j.ciresp.2013.08.002.

93. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ. 2001;323(7308):334-6.

94. ClinicalTrials.gov. A Research Study Looking at Mim8 in Children With Haemophilia A With or Without Inhibitors. 2025, Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05306418.

95. Mancuso ME, Chan AKC, Shanmukhaiah C, Lyu CJ, Zdziarska J, Mahlangu J, et al. Mim8 Bispecific Antibody Prophylaxis in Hemophilia A with or without Inhibitors. N Engl J Med. 2026;394(17):1696-709, doi: 10.1056/NEJMoa2517384.

96. Jiménez A, Ais A, Beaudet A, Gil A. Determining the value contribution of selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in Spain using reflective multi-criteria decision analysis (MCDA). Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):220, doi: 10.1186/s13023-018-0966-4.

97. García-Diego D-A, Badia X, Benítez-Hidalgo O, Jiménez V, Juárez JC, Núñez R, et al. Value contribution of etranacogene dezaparvovec gene therapy in moderately severe and severe haemophilia B through multi-criteria decision analysis. Haemophilia. 2024;30(6):1281-7, doi: 10.1111/hae.15096.

98. Zozaya N, Caballero T, González-Quevedo T, Setien PG, González MÁ, Jódar R, et al. A multicriteria decision analysis (MCDA) applied to three long-term prophylactic treatments for hereditary angioedema in Spain. Glob Reg Health Technol Assess. 2022;9:14-21, doi: 10.33393/grhta.2022.2333.

99. Pérez González L, Álvarez Roman M, Pinzon Alvarado D, Sánchez Ruiz M, Pérez-picón Fernández B, Berrueco Moreno R, et al. Impacto de la hemofilia en la salud psicosocial: resultados de una encuesta nacional. Oviedo; 2025.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura A. Ponderaciones promedio del comité de expertos	10
Figura B. Puntuaciones promedio del comité de expertos	10
Figura C. Valor estimado final. A) Denecimig vs. emicizumab y B) denecimig vs. efanesoctocog alfa	11
Figura D. Contribución de cada criterio al valor estimado final por subgrupos bajo los métodos escala 1-5 y reparto de 100 puntos. A) Denecimig vs. emicizumab. B) Denecimig vs. efanesoctocog alfa	12
Figura 1. Principales necesidades no cubiertas en la hemofilia A	25
Figura 2. promedio del comité de expertos. A) método escala 1-5. B) método reparto de 100 puntos	40
Figura 3. Comparación de las ponderaciones por tipo de método	41
Figura 4. Puntuación global, gravedad de la enfermedad	42
Figura 5. Puntuación global, necesidades no cubiertas	42
Figura 6. Puntuación global, eficacia/efectividad comparada	43
Figura 7. Puntuación global, seguridad/tolerabilidad comparada	43
Figura 8. Puntuación global, resultados reportados por los pacientes	44
Figura 9. Puntuación global, impacto terapéutico	44
Figura 10. Puntuación global, conveniencia del tratamiento	45
Figura 11. Puntuación global, dispositivo	45
Figura 12. Puntuación global, otros costes directos sanitarios	46
Figura 13. Puntuación global, costes no médicos/indirectos	46
Figura 14. Puntuación global, calidad de la evidencia	47
Figura 15. Valor estimado final, promedio del comité de expertos (n=7). Denecimig vs. Emicizumab. A) método escala 1-5. B) método reparto de 100 puntos	48
Figura 16. Contribución de cada criterio al valor estimado final de denecimig frente a emicizumab por subgrupo del panel de expertos, bajo los métodos escala 1-5 y reparto de 100 puntos. A) Clínicos. B) Farmacia hospitalaria. C) Enfermería. D) Gestión. E) Economía de la salud. F) Pacientes.	49
Figura 17. Valor estimado final, promedio del comité de expertos (n=7). Denecimig vs. Efanesoctocog alfa. A) método escala 1-5. B) método reparto de 100 puntos	50
Figura 18. Contribución de cada criterio al valor estimado final de denecimig frente a efanesoctocog alfa por subgrupo del panel de expertos, bajo los métodos escala 1-5 y reparto de 100 puntos. A) Clínicos. B) Farmacia hospitalaria. C) Enfermería. D) Gestión. E) Economía de la salud. F) Pacientes.	51
Figura 19. Valores estimados finales del re-test (n=7). Denecimig vs. Emicizumab. A) método escala 1-5. B) método reparto de 100 puntos	53
Figura 20. Valores estimados finales del re-test (n=7). Denecimig vs. efanesoctocog alfa. A) método escala 1-5. B) método reparto de 100 puntos	53

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios del Marco MCDA de medicamentos huérfanos para España	17
Tabla 2. Composición del Comité multidisciplinar de Expertos del MCDA	17
Tabla 3: Criterios seleccionados por los expertos (dentro del marco Orphar-SEFH)	18
Tabla 4. Clasificación y edad del diagnóstico de la hemofilia A según gravedad	23
Tabla 5. Principales características de los ensayos clínicos de la serie FRONTIER	27
Tabla 6. ABR media para sangrados tratados y proporción de pacientes con cero sangrados, por fármaco y frecuencia de administración	28
Tabla 7. Resultados reportados por los pacientes por fármaco y ensayo clínico	30
Tabla 8. Nivel de complejidad y disrupción del tratamiento en el paciente	33
Tabla 9. Características técnicas del dispositivo de administración por fármaco	34
Tabla 10. Resultados del análisis de consistencia test-retest	54

ANÁLISIS DE DECISIÓN MULTI-CRITERIO

aplicado a **denecimig**
para el tratamiento
de la **hemofilia A**
con y sin inhibidor

Proyecto realizado por:

Weber
ESPAÑA

Con la financiación de:

novo
Lasting Health Starts Now