

sescam

Servicio de Salud de Castilla-La Mancha



**INFORME TÉCNICO DE EVALUACIÓN
HEMOFILIA A Y B – *Noviembre 2012***



HEMOFILIA A Y B

Informe técnico de evaluación

2012

ÍNDICE

1) ABREVIATURAS	7
2) INTRODUCCIÓN.....	8
3) TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA.....	9
3.1) ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	9
3.1.1) Factores de origen plasmático	9
3.1.2) Factores de origen recombinante.....	9
3.2) TRATAMIENTO A DEMANDA DE HEMORRAGIAS Y CIRUGÍA.....	10
3.2.1) HEMOFILIA A	10
3.2.2) HEMOFILIA B	11
3.3) TRATAMIENTO PROFILÁCTICO	12
3.3.1) Profilaxis primaria.....	13
3.3.1.1) Régimen de Malmö (“dosis completa”)	13
3.3.1.2) Profilaxis de dosis intermedia (régimen holandés).....	13
3.3.1.3) Profilaxis de dosis escalada (régimen canadiense)	13
3.3.2) Profilaxis secundaria.....	14
3.4) DESARROLLO DE INHIBIDORES	14
3.4.1) INMUNOTOLERANCIA.....	17
3.4.1.1) IT en pacientes con hemofilia A grave.....	17
3.4.1.2) IT en pacientes con hemofilia B.....	18
4) CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN	18
4.1) Factores de coagulación plasmáticos	18
4.1.1) Fraccionamiento del plasma humano.....	18
4.2) Características técnicas de concentrados de FVIII comercializ. en España	20
4.3) Características técnicas de concentrados de FIX comercializados en España	21
5) EVALUACION DE LA EFICACIA.....	21
5.1) FARMACOCINÉTICA	21
5.2) EFICACIA HEMOSTÁTICA.....	23
5.2.1) HEMOFILIA A	23
5.2.2) HEMOFILIA B	24
5.2.3) AGENTES BY-PASS	24
6) EVALUACION DE LA SEGURIDAD	24
6.1) REACCIONES ADVERSAS.....	25
6.2) DESARROLLO DE INHIBIDORES	26
6.3) REACCIONES ALÉRGICAS.....	28

7) RECOMENDACIONES EMITIDAS POR SOCIEDADES CIENTÍFICAS ó GUIAS CLÍNICAS.....	29
7.1) Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia. 2008	29
7.2) United Kingdom haemophilia center doctors' organisation	31
8) EVALUACION ECONÓMICA	31
9) CONCLUSIONES.....	34
10) ANEXOS	35
ANEXO-1. FACTORES DE COAGULACIÓN VIII Y IX Y AGENTES <i>BY-PASS</i> COMERCIALIZADOS	35
1) FVIII ORIGEN PLASMÁTICO	35
2) FVIII / FvW ORIGEN PLASMÁTICO	35
3) FVIII ORIGEN RECOMBINANTE (Octacog alfa).....	36
4) FIX ORIGEN PLASMÁTICO	37
5) FIX ORIGEN RECOMBINANTE (Nonacog alfa).....	38
6) AGENTES <i>BY-PASS</i>	38
ANEXO-2. DEFINICIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA Y CLASIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES	39
ANEXO-3: RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE EVALUACIÓN DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL FVIII EN HEMOFILIA A	40
ANEXO-4: RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE EVALUACIÓN DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL FIX EN HEMOFILIA B	48
ANEXO-5: RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE LOS AGENTES <i>BY-PASS</i> EN PACIENTES HEMOFÍLICOS CON INHIBIDORES	51
11) BIBLIOGRAFIA.....	54
12) AUTORES	58

1) ABREVIATURAS

AUC	Área bajo la curva
CCPa	Concentrado de complejo protrombínico activado
CID	Coagulación intravascular diseminada
Cmax	Concentración máxima
EMEA	Agencia Europea de Medicamentos
FV	Factor V
FVII	Factor VII
FVIII	Factor VIII
FIX	Factor IX
FX	Factor X
FvW	Factor von Willebrand's
IT	Inmunotolerancia
IVR	Recuperación <i>in vivo</i>
QALY	Años de vida ajustados por calidad
pFVIII	Factor VIII de origen plasmático
pFIX	Factor IX de origen plasmático
PTP	Pacientes tratados previamente
PNTP	Pacientes no tratados previamente
rFVIIa	Factor VII de origen recombinante activado
rFVII	Factor VIII de origen recombinante
rFIX	Factor IX de origen recombinante
UB	Unidades Bethesda
UF	Unidades Feiba
UI	Unidad Internacional
Vd	Volumen de distribución
vECJ	Virus Creutzfeldt-Jakob
VHA	Virus hepatitis A
VHC	Virus hepatitis C

2) INTRODUCCIÓN:

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica, hereditaria, monogénica, recesiva, ligada a una anomalía en el cromosoma X, que conlleva una deficiencia del FVIII de la coagulación sanguínea (hemofilia A) ó del FIX (hemofilia B).

Los sujetos masculinos son los afectados clínicamente por la enfermedad, y las mujeres, que son portadoras de un solo gen mutado, por lo general permanecen asintomáticas.

El 30% de los pacientes no presenta antecedentes familiares de la enfermedad. En estos casos, la hemofilia es producida por una mutación espontánea en el gen del factor de coagulación de la madre o del niño¹.

El número de personas afectadas a escala mundial se calcula en cerca de 400.000. La hemofilia A es más común que la hemofilia B, representando del 80 al 85% del total de casos².

En nuestro país, se estima que en el año 2009, un total de 2900 personas padecían esta enfermedad (1 de cada 7700 hombres); siendo el ratio hemofilia A:B de aproximadamente 6,5:1³.

Las hemorragias constituyen la manifestación clínica predominante, afectándose principalmente las articulaciones de carga (rodillas, tobillos y codos). La hemartrosis repetida produce sinovitis, con la consiguiente destrucción del cartílago y hueso, estableciéndose al final una artritis conocida como artropatía crónica hemofílica, que produce deformidad articular y dolor^{4,5}.

La frecuencia y la intensidad de las manifestaciones hemorrágicas generalmente guardan relación con la concentración de factor de la coagulación circulante en plasma. Así podemos clasificar la enfermedad en:

- **Grave:** <1% de actividad del factor deficitario (<1 U/dl). Son características las hemorragias espontáneas, que afectan fundamentalmente a articulaciones y músculos.
- **Moderada:** 1-5% de actividad del factor deficitario (1-5 U/dl). Pueden presentar hemorragias ocasionales por lesiones menores.
- **Leve:** 6-30% de actividad del factor deficitario (>5 U/dl). Generalmente sólo presentan hemorragias por lesiones graves, cirugía ó intervenciones invasoras. Podrían no tener nunca un problema hemorrágico. Las hemorragias articulares son poco comunes².

El diagnóstico suele realizarse durante la infancia y se basa en los antecedentes personales y/o familiares de sangrado, así como en las pruebas de laboratorio. El diagnóstico definitivo se establece al comprobar el descenso o la ausencia de la actividad procoagulante del FVIII ó FIX plasmáticos⁶.

Desde sus inicios, los mayores esfuerzos del tratamiento de la hemofilia han ido dirigidos a conseguir el mayor grado posible de conservación de la función articular mediante la puesta en práctica de estrategias de tratamiento y, más recientemente, de prevención de episodios hemorrágicos a nivel articular. El motivo es el hecho de que la artropatía crónica hemofílica es la complicación más invalidante y que más determina la calidad de vida del paciente hemofílico desde edades tempranas de la vida⁷⁻⁹.

3) TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA:

3.1) ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS:

La base del tratamiento de los trastornos hemorrágicos causados por deficiencia de un factor de coagulación es la corrección del defecto con infusión intravenosa del factor deficitario correspondiente.

El objetivo fundamental del tratamiento sustitutivo no consiste únicamente en detener los episodios hemorrágicos, sino en prevenir la aparición de los mismos y mantener y restaurar la función articular¹⁰.

Los concentrados de factores de coagulación disponibles en la actualidad pueden ser de origen plasmático ó recombinante.

3.1.1) Factores de origen plasmático

Se obtienen, a escala industrial, a partir de pools de plasma de miles de donantes, mediante diversas etapas de fraccionamiento y purificación.

La calidad y seguridad del concentrado final dependen tanto de la selección adecuada de donantes y análisis del plasma, como de la elección y control del proceso de fabricación. Todas estas etapas deben seguir las directrices tanto nacionales como europeas¹¹.

3.1.2) Factores de origen recombinante:

La aplicación de técnicas de ingeniería genética desarrolladas desde finales de los años 70, así como la secuenciación del gen del FVIII y del FIX en los años 80, condujeron a la obtención de estos productos, que evitaron las posibles infecciones transmitidas por los concentrados de origen plasmático.

A comienzos de los años 90 se aprobaron los primeros concentrados de rFVIII de 1ª generación, y posteriormente se han ido introduciendo modificaciones en los procesos de fermentación, purificación y formulación que han dado lugar a los concentrados de segunda, y recientemente de tercera generación^{12,13}.

Factores de origen recombinante de primera generación: en la formulación final se les añade albúmina humana como estabilizante. No utilizan ningún método específico de inactivación viral.

Factores de origen recombinante de segunda generación: se utiliza sacarosa como estabilizante del producto final, con lo que se elimina una de las improbables pero posibles fuentes de contaminación vírica. En su obtención se incluyen métodos de inactivación viral.

Factores de origen recombinante de tercera generación: se han eliminado todas las proteínas de origen humano y/o animal que se utilizan en cualquiera de los pasos del proceso de producción y formulación del producto, en un intento por eliminar todos los riesgos potenciales infecciosos derivados de estas proteínas.

En la actualidad en nuestro país se encuentran comercializados concentrados de FVIII de 2ª y 3ª generación, así como concentrados de FIX de 3ª generación.

El anexo 1 recoge todos los FVIII y FIX de origen tanto plasmático como recombinante comercializados en España.

Las indicaciones autorizadas para estos factores son:

Indicaciones autorizadas FVIII:¹⁴⁻²²

- Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con deficiencia congénita de FVIII.
- Tratamiento de la deficiencia adquirida de FVIII (Beriate P®, Fandhi® y Haemate P®)
- Tratamiento de hemorragias y tratamiento y profilaxis de sangrado quirúrgico en pacientes con la enfermedad de von Willebrand cuando el tratamiento solo con desmopresina no es efectivo o está contraindicado. (Fandhi® , Haemate P® y Wilate®)

Indicaciones autorizadas FIX:²³⁻²⁷

- Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (déficit congénito de FIX).

3.2) TRATAMIENTO A DEMANDA DE HEMORRAGIAS Y CIRUGÍA

3.2.1) HEMOFILIA A¹⁴⁻²²

La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de FVIII, de la localización y el grado de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

Tratamiento a demanda:

El cálculo de la dosis necesaria de FVIII se basa en la observación empírica de que 1 UI de FVIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de FVIII en un 2,0% de la actividad normal.

La dosis necesaria se determina utilizando la siguiente fórmula:

UI requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de FVIII (%) (UI/dl) x 0,5

La dosis y la frecuencia de administración deben calcularse según la respuesta clínica del paciente.

Puede emplearse la siguiente tabla como guía de dosificación: en el caso de episodios hemorrágicos como los detallados a continuación, la actividad de FVIII no debe ser inferior al nivel plasmático de actividad establecido (en % de plasma normal o UI/dl) en el período correspondiente¹⁴⁻²².

Grado de la hemorragia/Tipo de cirugía	Nivel de factor VIII requerido (% o UI/dL)	Frecuencia de dosificación (horas)/ Duración de la terapia (días)
Hemorragia Hemartrosis precoz, sangrado muscular o de la cavidad bucal	20-40	Repetir cada 12-24 horas. Al menos un día, hasta que la hemorragia se haya resuelto, en función del dolor, o hasta la cicatrización adecuada de la herida.
Hemartrosis mas extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la perfusión cada 12-24 horas, durante 3-4 días o más, hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias con riesgo vital	60-100	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
Cirugía		
Menor incluyendo extracciones dentales	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.
Mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta la adecuada cicatrización de la herida; continuar la terapia durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30 al 60% (UI/dL)

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de FVIII durante el tratamiento a fin de calcular la dosis y la frecuencia de las infusiones a administrar. La respuesta individual de los pacientes a la terapia con FVIII puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación in vivo y de semivida.

3.2.2) HEMOFILIA B²³⁻²⁷

La dosificación y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de FIX, de la localización y el grado de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

Tratamiento a demanda:

La dosis necesaria se determina utilizando la siguiente fórmula:

Concentrados plasmáticos:

UI requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de FIX (%)

Concentrado recombinante:

UI requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de FIX (%) x 1,3

La dosis y la frecuencia de administración deben calcularse según la respuesta clínica del paciente.

Puede emplearse la siguiente tabla como guía de dosificación. En el caso de episodios hemorrágicos como los detallados a continuación, la actividad de FIX no debe ser

inferior al nivel plasmático de actividad establecido (en % de plasma normal o UI/dl) en el período correspondiente²³⁻²⁷.

Grado de la hemorragia/ Tipo de cirugía	Nivel de factor IX requerido (%)(UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/ Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis y sangrado muscular u oral menores	20 - 40	Repetir cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico manifestado por dolor se detenga o hasta curación.
Hemartrosis y hemorragia muscular o hematoma moderados	30 - 60	Repetir la infusión cada 24 horas durante 3 - 4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda desaparezcan.
Hemorragias con peligro para la vida	60 - 100	Repetir la infusión cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
Cirugía		
<i>Menor</i> incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Cada 24 horas, al menos 1 día hasta curación.
<i>Mayor</i>	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	Repetir la infusión cada 8 - 24 horas hasta la adecuada cicatrización de la herida, y luego tratamiento durante un mínimo de 7 días para mantener un nivel de actividad de factor IX de 30% a 60% (UI/dl).

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de FIX durante todo el tratamiento a fin de calcular la dosis y la frecuencia de las infusiones a administrar. La respuesta individual de los pacientes a la terapia con FIX puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación in vivo y de semivida.

3.3) TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

Consiste en el tratamiento sustitutivo continuado de larga duración mediante la administración intravenosa regular de concentrado de factor, 2 o 3 veces/semana, con el objetivo de mantener los títulos de FVIII o FIX por encima de 1 UI/dL y así prevenir la aparición de hemorragias espontáneas y el desarrollo de la artropatía hemofílica^{4,5,6,9}. Clásicamente se ha observado que el tratamiento a demanda es capaz de frenar la evolución de la artropatía, pero ha demostrado ser insuficiente para prevenir su aparición. Sin embargo, el esquema de profilaxis, ha demostrado ser el único tratamiento capaz de prevenir el desarrollo de la misma^{30,31}.

En 1998 el **Grupo Europeo de Trabajo para el Manejo de la Hemofilia en la Infancia** definió los distintos tipos de profilaxis, que han sido revisados posteriormente en el año 2006^{4,32}. Las distintas definiciones están basadas en la edad y la aparición de hemorragias articulares:

- **Profilaxis primaria A:** Tratamiento regular y continuado (mínimo 46 semanas/año) que se realiza después de la primera hemorragia articular y antes de los dos años de edad.

- **Profilaxis primaria B:** Tratamiento regular y continuado (mínimo 46 semanas/año) comenzado antes de los dos años de edad y sin previa hemartrosis.
- **Profilaxis secundaria A:** Tratamiento regular y continuado (a largo plazo) comenzado después de dos o más hemorragias articulares o a una edad superior a los dos años.
- **Profilaxis secundaria B:** Tratamiento regular pero intermitente (a corto plazo) debido a hemorragias frecuentes, o que se establece con motivo de cirugía, rehabilitación, etc.

3.3.1) Profilaxis primaria:

En la última década se han realizado diferentes estudios aleatorizados para evaluar el impacto de la profilaxis primaria en la evolución articular comparada con un tratamiento a demanda. Los resultados publicados establecen con evidencia científica la eficacia del tratamiento profiláctico frente al tratamiento a demanda, valorado por métodos ortopédicos, de imagen y biológicos^{33,34,35}.

La profilaxis primaria es actualmente el esquema terapéutico recomendado por la mayoría de los paneles de expertos dedicados al manejo de pacientes con hemofilia en edad infantil.

A pesar de esta recomendación general acerca de su uso, el grado de implantación en muchos centros no es completo, y aún existen dudas sobre cómo y cuando comenzar la profilaxis, hasta cuando se debe mantener y cómo debe ser administrada³⁶.

Dosificación en profilaxis primaria³⁷:

A continuación se detallan los diferentes regímenes utilizados:

3.3.1.1) Régimen de Malmö (“dosis completa”):

- **HA:** 25-40 UI de FVIII/Kg de peso, 3 veces/semana, o a días alternos.
- **HB:** 30-40 UI de FIX/Kg de peso, 2 ó 3 veces/semana

Es el modelo considerado como referencia basado en los resultados radiológicos y ortopédicos a largo plazo.

3.3.1.2) Profilaxis de dosis intermedia (régimen holandés):

- **HA:** 15-25 UI FVIII/Kg de peso, 2 ó 3 veces por semana.
- **HB:** 30-50 UI FIX/Kg de peso, 1 ó 2 veces por semana.

Las dosis de factor se incrementan en función de las hemorragias intercurrentes.

3.3.1.3) Profilaxis de dosis escalada (régimen canadiense):

- 50 UI FVIII ó FIX/Kg 1 vez por semana
- 30 UI FVIII ó FIX /Kg dos veces por semana: si se desarrolla hemorragia en una articulación diana ó 5 ó más hemartrosis en la misma articulación en cualquier período de tiempo.
- 25 UI FVIII ó FIX /Kg a días alternos si recurrencia
- 30 UI FVIII ó FIX /Kg a días alternos si recurrencia

3.3.2) Profilaxis secundaria:

También demuestra superioridad respecto al tratamiento a demanda, al reducir la tendencia hemorrágica, mejorar la calidad de vida y retrasar ó incluso revertir la progresión de las lesiones articulares.

Duración de la profilaxis primaria y secundaria:

En la actualidad existe controversia sobre si el tratamiento profláctico, iniciado a edad temprana, debe suspenderse al llegar el paciente a la edad adulta.

La Federación Mundial de Hemofilia recomienda que, si es posible, la profilaxis continúe durante toda la vida, ya que los riesgos de las hemorragias no desaparecen en la edad adulta, la gravedad de la hemofilia es la misma y los beneficios de la profilaxis se experimentan por igual en todos los tramos de edad.

Por otro lado, existen argumentos a favor de la interrupción de la profilaxis que se apoyan en la menor actividad física de los adultos y por tanto, menor riesgo de traumatismos y ser el cartílago adulto menos susceptible a la lesión que genera la sangre intraarticular. También es una opción válida cesar o no la profilaxis en función del patrón hemorrágico del paciente^{2,38,39,40}.

3.4) DESARROLLO DE INHIBIDORES⁴¹

Los inhibidores son anticuerpos neutralizantes que interfieren con la función del FVIII o del FIX en la cascada de la coagulación, y cuya aparición supone actualmente la complicación más temida del tratamiento de la hemofilia, debido a la dificultad de manejo de los episodios hemorrágicos de estos pacientes. Pueden aparecer tanto durante el tratamiento con factores de origen plasmático como recombinante.

Su prevalencia es de un 25-35% en la hemofilia A grave, un 7-10% en la moderada y leve y <5% en la hemofilia B.

Mientras que la detección y cuantificación de inhibidores están perfectamente establecidas, las causas que desencadenan esta respuesta, aunque se basan en mecanismos puramente inmunológicos, no se han esclarecido todavía exactamente, ya que se dan interacciones muy complejas entre componentes genéticos y circunstancias no genéticas, lo que hace que se produzcan inhibidores en unos pacientes y en otros no.

El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor de coagulación, éste riesgo es mayor en los primeros 20 días de exposición, y raramente, pueden desarrollarse inhibidores tras los primeros 100 días de tratamiento. En los pacientes tratados se debe controlar cuidadosamente el desarrollo de inhibidores mediante observación clínica adecuada y pruebas de laboratorio.

Existen dos tipos de inhibidores:

- 1) De “baja respuesta” (< 5UB): sus niveles no se elevan considerablemente después de la exposición al concentrado de factor exógeno. Por lo tanto, los pacientes pueden continuar el tratamiento con el factor en una dosis suficientemente alta para neutralizar el inhibidor circulante y alcanzar el nivel plasmático de factor deseado.

- 2) De “alta respuesta” (> 5UB): el nivel de inhibidor se eleva rápidamente unos cuantos días después de la exposición al concentrado de factor exógeno, llegando a su concentración máxima dentro del primer mes. Si no hay mayor exposición, el nivel de inhibidor disminuye gradualmente en la mayoría de los pacientes y, después de algunos años, puede llegar a ser indetectable.

Los pacientes con historial de inhibidores de alta respuesta, pero con títulos bajos pueden recibir tratamiento similar al administrado en una emergencia, hasta que ocurra una respuesta anamnésica (mayor producción de inhibidores), generalmente en un período de 3 a 5 días, que impedirá continuar el tratamiento con concentrados de factor.

Tratamiento de inhibidores frente al FVIII y FIX:

La presencia de un inhibidor no incrementa la mortalidad, pero si la morbilidad y el coste del tratamiento ya que los pacientes no responden a la terapia convencional y hay que utilizar los llamados agentes corto-circuito (agentes *by-pass*):

Estos productos dan lugar a la producción de trombina *baipaseando* el complejo tenasa de la coagulación, deficiente en los pacientes con hemofilia A y B. Los agentes *by-pass* disponibles en el mercado son:

➤ CCPa: Feiba®²⁸

Mecanismo de acción:	Complejo coagulante antiinhibidor con actividad Feiba estandarizada (actividad de corrección del inhibidor del FVIII). No ha sido posible aún determinar exactamente cómo actúa el principio activo.
Indicaciones autorizadas:	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A con inhibidor del FVIII.
Posología:	Se recomiendan dosis de 50 a 100 UF/kg (Dmax. de 200 UF/kg). La dosis es independiente del título de inhibidor del paciente. La respuesta al tratamiento puede variar de paciente a paciente. La dosis y la duración de la terapia dependen de la gravedad de la alteración de la función hemostática, de la localización y gravedad de la hemorragia y del estado clínico del paciente. <u>Hemorragias en articulaciones, músculos o tejido blando:</u> Para hemorragias <i>leves y moderadas</i> : 50-75 UF/kg c/12h. El tratamiento debe continuar hasta que aparezcan claros signos de mejoría clínica, tales como disminución del dolor, reducción de la tumefacción o movilización de la articulación. <u>Hemorragias en membranas mucosas:</u> 50 UF/kg c/6 h, bajo estricta vigilancia del paciente. <u>Profilaxis de hemorragias perioperatorias:</u> 100-200 UF/kg c/6-12h.
Forma de administración:	Reconstituir el producto e infundir lentamente por vía IV (velocidad máxima: 2 UF/kg/min)

➤ rFVIIa: Novoseven®²⁹

Mecanismo de acción:	El FVIIa se une al factor tisular expuesto. Este complejo activará el FIX a FIXa y el FX a FXa, los cuales inician la conversión de pequeñas cantidades de protrombina en
-----------------------------	---

	<p>trombina. La trombina produce la activación de las plaquetas y los FV y FVIII en el lugar de la lesión y la formación de un trombo hemostático al convertir el fibrinógeno en fibrina.</p>
<p>Indicaciones autorizadas:</p>	<p>Tratamiento de episodios hemorrágicos y prevención de hemorragias en casos de cirugía o procedimientos invasivos en los siguientes grupos de pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hemofilia congénita con inhibidores de los FVIII o FIX > 5 UB ➤ Hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración de FVIII o FIX ➤ Hemofilia adquirida ➤ Deficiencia congénita de FVII ➤ Trombastenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb-IIIa y/o HLA y con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas
<p>Posología:</p>	<p><i>Pacientes con Hemofilia A o B con inhibidores o que se espera que tengan una elevada respuesta anamnésica:</i></p> <p>Debe administrarse cuanto antes después de iniciarse un episodio hemorrágico. La duración del tratamiento y el intervalo entre inyecciones variará según la gravedad de la hemorragia, el procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica</p> <p><u>Episodios hemorrágicos de leves a moderados:</u> Se recomiendan dos regímenes posológicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 2-3 inyecciones de 90 µg/kg a intervalos de 3 horas. Si se requiere tratamiento posterior, administrar una dosis adicional de 90 µg/kg. 2) Una única inyección de 270 µg/kg <p><u>Episodios hemorrágicos graves:</u> Dosis inicial: 90 µg/kg. Dosis posteriores (según tipo y gravedad de la hemorragia): inicialmente c/ 2h hasta mejoría clínica. Si está indicado continuar la terapia, el intervalo entre las dosis se puede aumentar a c/ 3h durante 1-2 días. Sucesivamente, aumentar el intervalo a c/ 4, 6, 8 ó 12h durante el período que se considere que está indicado el tratamiento. Una hemorragia importante puede ser tratada durante 2-3 semanas pero se puede alargar más el tratamiento si está clínicamente justificado.</p>
<p>Forma de administración:</p>	<p>Reconstituir la solución y administrar como una inyección en bolo IV a lo largo de 2-5 min.</p>

Pacientes que cambian a nuevos concentrados²:

Para la gran mayoría de pacientes, el cambio de productos no ocasiona el desarrollo de inhibidores. Sin embargo, en casos poco comunes, pacientes que han recibido tratamiento previo han desarrollado inhibidores con la administración de nuevos concentrados de FVIII. En dichos pacientes, el inhibidor ha desaparecido sólo después de suspender el producto que lo ha ocasionado.

Por lo tanto, debe vigilarse a los pacientes que cambian a un nuevo concentrado de factor para detectar el desarrollo de inhibidores.

3.4.1) INMUNOTOLERANCIA (IT)⁴² :

El objetivo fundamental del tratamiento en los hemofílicos que han desarrollado inhibidores es doble: controlar los episodios hemorrágicos y conseguir la erradicación del inhibidor mediante tratamientos de IT.

La IT es una estrategia que persigue desensibilizar el sistema inmune de los pacientes frente al FVIII o al FIX mediante una exposición intensiva y repetida a estos factores que actúan como antígenos y que desencadenan la respuesta inmune de defensa del organismo.

Se alcanza la IT cuando se consigue eliminar el inhibidor, normalizar la vida media del FVIII o FIX infundido y la ausencia de respuesta anamnésica tras la administración regular de concentrados de FVIII o FIX durante prolongados períodos de tiempo.

Estos tratamientos, aunque son de alto coste económico, pueden ahorrar dinero a largo plazo, además de mejorar considerablemente la calidad de vida de estos pacientes.

Una vez conseguida la IT, no hay criterios unánimes sobre como continuar el tratamiento. En EEUU el paciente pasa inmediatamente a profilaxis y en Europa es más frecuente mantener la IT durante varios meses y luego reducir progresivamente la dosis en un período de tres meses hasta alcanzar dosis profilácticas convencionales.

3.4.1.1) IT en pacientes con hemofilia A grave:

El éxito de esta estrategia para eliminar el inhibidor de forma permanente, ronda el 75% en un tiempo medio de 1-3 años. Se recomienda en pacientes con inhibidores de alta respuesta.

A continuación se detallan las recomendaciones sobre IT y su nivel de evidencia científica (ver anexo-2).

Recomendaciones del momento de inicio⁴²:

- 1) Posponer el inicio de la IT hasta que el título de inhibidor sea <10 UB ya que puede ser más beneficioso (Nivel IIb):
 - El tiempo de espera debe ser corto sobre todo en los niños ya que en ellos se establece la IT en edad temprana
 - Monitorización del título de inhibidor en periodos cortos para poder saber cuando iniciar la IT
 - Evitar la exposición al factor de coagulación
- 2) Si no disminuye el título por debajo de 10 UB (Nivel IIb):
 - Iniciar la IT antes de 1-2 años de observación
 - Si hay sangrados graves que comprometen la vida o hay riesgo de secuelas articulares, iniciar la IT, independientemente del título de inhibidor.

Recomendaciones del tipo de concentrado a utilizar:

- 1) La IT se consigue utilizando productos de FVIII con o sin FvW (Nivel IIb).
- 2) No hay datos que apoyen las ventajas de un producto sobre otro (Nivel IIb).
- 3) La mayoría de pacientes consiguen la tolerancia con el mismo producto que desarrolló el inhibidor. Hasta que no haya más evidencias científicas significativas no se puede indicar un cambio de producto.

Recomendaciones de profilaxis durante la IT:

- 1) La profilaxis se debe considerar en aquellos pacientes que presentan frecuentes sangrados durante el comienzo de la IT (Nivel III).
- 2) El rFVIIa debe ser usado preferentemente en aquellos pacientes que aún no han iniciado la IT por no estar por debajo de las 10 UB. Dosis 90- 270 µg/kg/día (Nivel IV).
- 3) La profilaxis con Feiba® (50-200 UI/kg/día o tres veces por semana) o con Novoseven® (90-270 µg/kg/día) se debe aplicar en aquellos pacientes con hemartros frecuentes (articulaciones diana) o hemorragias del sistema nervioso central (Nivel III).
- 4) Monitorizar el título de inhibidor y cuando éste sea <10 UB, suspender la profilaxis (Nivel IV).

Consenso sobre la respuesta incompleta y el fracaso de la IT:

- 1) Continuar con el régimen inicial, sobre todo si éste ha sido a bajas dosis (Nivel IV).
- 2) Maximizar la dosis de la IT, con adecuados accesos venosos centrales, si se lleva a cabo un régimen de dosis bajas (Nivel IV).
- 3) Considerar cambiar a un concentrado plasmático rico en FvW, cuando se ha utilizado ya un concentrado monoclonal plasmático o un concentrado recombinante (Nivel III).
- 4) Considerar el uso de rituximab u otro medicamento inmunosupresor (Nivel III).

3.4.1.2) IT en pacientes con hemofilia B:

La incidencia de inhibidores en la hemofilia B es menor que en la A, sin embargo, la mayor parte de estos inhibidores son de alto título.

Mientras que la inducción de IT es el método más eficaz para aquellos pacientes con inhibidor frente a FVIII, en el caso de inhibidores contra el FIX es menos eficaz (≤50% de éxito).

En realidad, no hay recomendaciones consensuadas para la IT en hemofilia B, sin embargo hay que destacar el riesgo de trombosis si los concentrados de FIX son de baja pureza, reacciones alérgicas transfusionales, síndrome nefrótico y un escaso número de éxitos de la IT^{42,43,44}.

4) CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN:

4.1) Factores de coagulación plasmáticos:

4.1.1) Fraccionamiento del plasma humano¹¹

Los requisitos esenciales a valorar en un derivado del plasma son:

- ✓ **Calidad del material de partida**, es decir, del plasma, sobre todo desde el punto de vista de seguridad viral. Esto se consigue mediante la selección del donante, el análisis de la materia prima mediante pruebas de laboratorio y la eliminación de todo virus contaminante mediante el proceso de fabricación.
- ✓ **Fraccionamiento del plasma y purificación de las fracciones obtenidas**, siendo el principal objetivo la obtención de productos lo más puros posible.

Por lo general, los productos de mayor pureza se relacionan con bajos rendimientos de fabricación, por lo que resultan más costosos.

Métodos de precipitación (SEPARACIÓN):

- **Métodos físicos:** La *crioprecipitación* suele ser la etapa inicial para la producción de concentrados de FVIII de origen plasmático
- **Métodos fisicoquímicos.** Entre éstos, los *procedimientos de precipitación selectiva con etanol*.

Métodos cromatográficos (PURIFICACIÓN):

- *Filtración en gel:* separación en función del tamaño molecular
- *Cromatografía de intercambio iónico:* separación en función de la carga iónica
- *Cromatografía de afinidad:* separación mediante una interacción específica con ligandos de tipo inmunológico, como los anticuerpos monoclonales.

Tras la purificación, el concentrado se estabiliza mediante la adición de estabilizantes (albúmina, sacarosa), se somete a una filtración esterilizante y se liofiliza.

- ✓ **Inactivación o eliminación viral**, minimizando al máximo el riesgo de transmisión de virus.

No contienen virus graves conocidos que se transmiten por la sangre, como VIH, VHB y VHC. Debe subrayarse que no se puede excluir totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos en la fabricación de hemoderivados, existiendo además la posibilidad (aunque mínima) de transmisión de patógenos de naturaleza todavía no conocida.

Los derivados de plasma fraccionado fabricados siguiendo los procesos actuales y las normas de correcta fabricación se encuentran entre los productos terapéuticos de menor riesgo que se usan hoy día.

Ventajas y otros aspectos que conviene considerar para la elección de tratamientos de reducción vírica de derivados del plasma⁴⁵

TRATAMIENTO	VENTAJAS	ASPECTOS A CONSIDERAR
Solvente-Detergente (SD)	Eficaz contra virus envueltos Efecto no desnaturalizante de las proteínas	Ineficaz frente a virus no envueltos (p.ej: B19 o VHA)
Pasteurización (60°C durante 10h)	Potencial para inactivar virus envueltos y no envueltos en lípidos, incluido el VHA.	Los estabilizantes proteicos pueden proteger a los virus No inactiva al B19 Posible generación de neoantígenos
Calor por vapor	Puede inactivar virus envueltos y no envueltos, incluido el VHA	Posible riesgo de transmisión del VHC y VHG No inactiva al B19
Calor seco final	Puede inactivar virus envueltos y no envueltos, incluido el VHA	No inactiva al B19 Pérdida del 10 al 20% de actividad del factor de coagulación
Nanofiltración en membranas de 15nm	Eliminación de todos los virus más importantes, incluidos VHA y B19 Es posible que elimine priones	No aplicable a concentrados proteicos de alto peso molecular
Nanofiltración en membranas de 35nm	Aplicable a algunos concentrados de FVIII y de FvW	No elimina completamente los virus pequeños

El tratamiento con SD es el método actual por excelencia para la reducción de virus envueltos altamente infecciosos y debería considerarse definitivamente como la opción preferente en la evaluación de productos. Asimismo, la nanofiltración es la opción preferente si consideramos los virus no envueltos, además de ofrecer la posibilidad de reducir el riesgo de vECJ.

4.2) Características técnicas de concentrados de FVIII comercializados en España

Concentrados de FVIII fabricados mediante precipitación, filtración en gel o cromatografía de intercambio de iones^{11,45}

Generalmente relacionados con un **menor nivel de purificación**.

Concentrado	Purificación	Pureza AE	Inactivación viral	Estabilización
ORIGEN PLASMÁTICO				
Haemate P®	Precipitación múltiple	Intermedia AE 35	Pasteurización	Albúmina Contiene FvW
Beriate P®	CII	Elevada AE 150	Pasteurización	Glicina Sacarosa
Octanate®	Precipitaciones + CII	Alta AE>100	S/D + calor seco terminal	Contiene FvW
Wilate®	Precipitaciones + CII	Alta AE>100	S/D + calor seco terminal	Contiene FvW y FVIII en % fisiológico

AE: actividad específica (UI/mg proteína); CII: Cromatografía intercambio iónico; S/D: Solvente/detergente

Concentrados de FVIII fabricados mediante cromatografía de afinidad ó recombinantes^{11,45}. Obtenidos mediante técnicas que permiten un **mayor grado de pureza**.

Concentrado	Purificación	Pureza AE	Inactivación viral	Estabilización
ORIGEN PLASMÁTICO				
Fandhi®	Cromatografía de ligando de heparina	Alta AE>100	S/D Calor seco	Albúmina Contiene FvW
ORIGEN RECOMBINANTE				
Refacto AF®	CII, IA Filtración gel	Ultrapuro AE 13000	S/D	Sacarosa
Kogenate®	CII, IA, Ultrafiltración/ diafiltración	Ultrapuro AE 4000	S/D	Glicina, Sacarosa, NaCl, CaCl
Helixate®	CII, IA, Ultrafiltración/ diafiltración	Ultrapuro AE 4000	S/D	Glicina, Sacarosa, NaCl, CaCl
Advate®	ND	Ultrapuro AE:4000- 10000	S/D	Sacarosa

AE: actividad específica (UI/mg proteína); CII: Cromatografía intercambio iónico; IA: inmunofinidad; S/D: solvente/detergente; ND: no disponible

4.3) Características técnicas de concentrados de FIX comercializados en España^{11,45}

Concentrado	Purificación	Pureza AE	Inactivación viral	Estabilización
ORIGEN PLASMÁTICO				
Inmunine®	CII	Alta AE 50-150	Tratamiento Por vapor	Citrato trisódico NaCl
Mononine®	CIA	Ultrapuro AE >190	Ultrafiltración	NaCl, manitol, histidina
Octanine®	CII + CIA	Alta AE>100	S/D Nanofiltración	ND
Factor IX Grifols®	Precipitación + CIA	Alta AE 100-250	S/D Nanofiltración	ND
ORIGEN RECOMBINANTE				
Benefix®	CII, Ultrafiltración	Ultrapuro AE >240	Nanofiltración	Sacarosa, glicina

AE: actividad específica (UI/mg proteína); CII: Cromatografía de intercambio iónico; CIA: Cromatografía de inmunoafinidad; ND: no determinado

5) EVALUACION DE LA EFICACIA:

Para determinar la eficacia de los factores de coagulación, se deben evaluar los parámetros farmacocinéticos, así como la actividad hemostática de cada uno de ellos.

Una guía clínica publicada por la EMEA recoge los ensayos clínicos estandarizados que deben realizarse para la autorización de los FVIII y FIX de origen plasmático⁴⁶. El primer ensayo consiste en la determinación de los parámetros farmacocinéticos del factor, y establece que los datos de vida media ($t_{1/2}$) y de IVR son los dos marcadores más importantes para determinar la eficacia.

En esta misma guía clínica se recoge que la eficacia hemostática y tolerabilidad después de la administración del factor debe ser evaluada por el clínico y por los pacientes, clasificándola en cuatro categorías (nula, moderada, buena ó excelente). Así mismo se establece el número mínimo de pacientes que deben incluirse en los ensayos clínicos en función de la edad y de si el paciente ha sido previamente tratado ó no con otros factores de coagulación⁴⁶⁻⁵⁰.

5.1) FARMACOCINÉTICA:

Los estudios farmacocinéticos de factores de la coagulación difieren de los efectuados en la mayoría de fármacos ya que aquí los niveles plasmáticos son cuantificados por bioensayos de actividad coagulante. Esto es debido, a que los concentrados de factores de coagulación son componentes de la cascada de coagulación endógena, y requieren activación e interacción con otros factores de coagulación y moléculas accesorias para completar todas las reacciones necesarias para la conversión de fibrinógeno a fibrina⁴⁹.

La actividad coagulante es por lo tanto, un marcador clínico relevante de eficacia biológica, cuya determinación está estandarizada internacionalmente por el subcomité de los FVIII y IX integrado en los Comités Científicos y de Estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (SSC-ISTH)⁵⁰. Dicha sociedad establece que los análisis farmacocinéticos óptimos realizados con factores de coagulación deben ser llevados a cabo infundiendo en bolo una dosis estandarizada

de factor administrado en un tiempo determinado. Las dosis recomendadas son bolos de 50-75 UI/Kg para el FVIII y 25-50 UI/Kg para los concentrados de FIX, administrados en 5 minutos⁴⁹.

La siguiente tabla muestra diferentes valores farmacocinéticos obtenidos después de administrar una dosis única en bolo de 50 UI/Kg de FVIII y FIX tanto plasmático como recombinante. Los datos son los valores medios obtenidos de estudios comparativos entre derivados plasmáticos y recombinantes en pacientes con hemofilia A y B⁴⁹

Parámetro	Unidades	rFIX*	pFIX*	rFVIII**	B-domain** Deleted rFVIII (Refacto®)	pFVIII**
AUC	IU h/dL	548	928	ND	ND	ND
Cmax	IU/dL	39	62	172	120	102-120
Aclaramiento	mL/Kg h	ND	ND	3,1	3,2	2,9-3,9
Tiempo residual medio	h	25	23	ND	16	16
Vd	mL/Kg	ND	ND	62	45	43-70
Vida media	h	17-18	15-18	15-17	11	11-17
IVR	UI/Kg	0,8-0,9	1,1-1,7	2,4	2,4	2,4-2,5

ND: no disponible

*: Los datos del FIX son los valores medios de estudios comparativos de rFIX y pFIX en paciente con hemofilia B.

** : Los datos del FVIII son los valores medios de estudios comparativos de rFVIII y pVIII en paciente con hemofilia A.

Como se observa en la tabla los valores de IVR de los concentrados de FVIII tanto de origen plasmático como recombinante son iguales y los valores de $t_{1/2}$ muy similares, lo que confirma los resultados obtenidos en otros estudios farmacocinéticos, **y que permite considerar a los diferentes concentrados de FVIII como equivalentes farmacocinéticos**^{49,51,52}.

Las principales diferencias se encuentran al comparar los concentrados de FIX de origen plasmático y recombinante. El menor IVR del rFIX frente al plasmático, atribuido a modificaciones post-traslacionales, significa que es necesario dar una dosis proporcional mayor de rFIX para alcanzar el nivel de coagulación deseado, sin embargo se ha demostrado con este ajuste de dosis, que el menor valor de IVR no tiene impacto en la efectividad del rFIX.

En la guía clínica sobre tratamiento de la Federación Mundial de Hemofilia, se recomienda que la dosis a administrar de rFIX debe ser igual a la de pFIX multiplicado por 1,3. Además se indica que el ratio rFIX/pFIX podría ser menor en niños que en adultos.

Ensayos clínicos han demostrado que la **administración de la dosis adecuada de pFIX y rFIX**, teniendo en cuenta los parámetros farmacocinéticos individuales, tiene **eficacia clínica similar** en la mayoría de pacientes^{49,51-55}.

Sin embargo, debido a la elevada variabilidad inter-individual en la farmacocinética de los diferentes concentrados, todos los estudios farmacocinéticos realizados con factores de coagulación, tanto de FVIII como de FIX, concluyen que es necesario determinar los parámetros farmacocinéticos en todos los pacientes que van a iniciar tratamiento con un factor de coagulación para optimizar la posología.

5.2) EFICACIA HEMOSTATICA:

Los ensayos clínicos randomizados son considerados el *gold estándar* para evaluar datos de eficacia y seguridad, sin embargo, en hemofilia es difícil llevarlos a cabo, y además en la mayoría de los casos, los ensayos clínicos pivotaes no están publicados, especialmente con los derivados plasmáticos comercializados muchos de ellos en la década de los 60.

Por esta razón, los estudios clínicos de los que se dispone para evaluar la eficacia y seguridad de los factores de coagulación son prospectivos, no randomizados, de corta duración e incluyen generalmente un pequeño número de pacientes, al considerarse la hemofilia una enfermedad rara.

5.2.1) HEMOFILIA A

En el Anexo-3⁵⁶⁻⁷¹ se detallan los resultados de los estudios seleccionados referentes a eficacia del tratamiento a demanda y/o profilaxis y/o cirugía con concentrados de FVIII de origen plasmático y recombinante en pacientes con hemofilia A de cualquier gravedad y edad (media 30 años), tratados ó no previamente.

Los resultados obtenidos en los diferentes estudios muestran que **ambos tipos de concentrados de FVIII, plasmáticos y recombinantes, tienen una eficacia hemostática “excelente” ó “buena”, con un control aproximado del 80% de las hemorragias al administrar una dosis única y del 90-95% con la administración de 2 infusiones.**

COMPARACIONES INDIRECTAS:

Existe una revisión que compara la eficacia hemostática de los diversos concentrados de FVIII de origen recombinante comercializados. Para ello recoge diferentes ensayos clínicos prospectivos y multicéntricos realizados con los distintos preparados tanto en PTP como en PNTP⁷².

Los resultados se recogen en la siguiente tabla:

	Tipo pacientes	Kogenate®/ Helixate®	Refacto®	Advate®
Dosis media tratamiento hemorragias (IU/Kg)	PTP	52,2	30,3	34,5
	PNTP	ND	53	ND
Excelente/buena respuesta (%)	PTP	80,5, 75,8	92; 97-99	86
	PNTP	88	93; 92-95	ND
Hemorragias resueltas con 1-2 infusiones (%)	PTP	93,5; 90,7	71	93
	PNTP	88	92	ND
Vida media (h)	PTP	14,4	14,1; 10,5	12,0
	PNTP	ND	ND	ND

PTP: pacientes tratados previamente; PNTP: pacientes no tratados previamente; ND: no disponible

El estudio concluye que todos los concentrados de rFVIII disponibles actualmente en el mercado son muy eficaces en el control de los episodios hemorrágicos, tanto en el tratamiento peri y postoperatorio como en profilaxis. **Con todos ellos se alcanza una eficacia hemostática superior al 75% y aproximadamente el 80% de las**

hemorragias se resuelven satisfactoriamente con la administración de 1-2 infusiones.

5.2.2) HEMOFILIA B:

En el Anexo-4⁷³⁻⁷⁷ se detallan los resultados de los estudios referentes a eficacia del tratamiento a demanda y/o profilaxis o cirugía con concentrados de FIX de origen plasmático y recombinante en pacientes adultos y niños con hemofilia B moderada ó severa tratados ó no previamente.

Los resultados obtenidos en los diferentes estudios muestran que ambos tipos de **concentrados de FIX, plasmáticos y recombinantes, tienen una eficacia hemostática “excelente-buena” en el 90-95% de los pacientes.**

5.2.3) AGENTES BY-PASS:

La eficacia de CCPa y rFVIIa ha sido estudiada en numerosos ensayos clínicos comparativos randomizados y controlados (Anexo-5^{10,78-82}) y en diversos metaanálisis y revisiones.

El objetivo de los estudios es comparar la eficacia clínica del rFVIIa y del CCPa en el tratamiento de las hemorragias articulares en pacientes con hemofilia A ó B de cualquier gravedad y presencia de inhibidores.

En todos los estudios evaluados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los ratio de eficacia media ó en alguno de los períodos de tiempo evaluados con CCPa y rFVIIa.

Los autores concluyen que **no existe evidencia de que CCPa o rFVIIa sean estadísticamente más eficaces uno sobre otro en el tratamiento de las hemorragias articulares agudas en pacientes hemofílicos con inhibidor.**

6) EVALUACION DE LA SEGURIDAD:

Desde que en los años 60 se empezaron a producir los primeros derivados plasmáticos, han ido mejorando tanto su eficacia como su seguridad biológica, una necesidad que se vio acelerada por la aparición de infecciones víricas potencialmente mortales, que afectaron a porcentajes muy elevados de los pacientes que habían recibido estos tratamientos.

La selección rigurosa de los donantes de sangre, el análisis tanto serológico como por biología molecular de la sangre donada y la combinación de diferentes técnicas de fraccionamiento y purificación, así como técnicas de inactivación y eliminación vírica, han conseguido aportar más seguridad a los concentrados obtenidos por fraccionamiento plasmático, y los riesgos de transmisión de enfermedades infecciosas a través de los mismos se han reducido en gran medida pero, aunque el margen de seguridad es grande, el riesgo de transmisión vírica permanece.

Hay virus resistentes a las técnicas de inactivación vírica disponibles hoy día, por lo que pueden seguir transmitiendo virus patógenos de cubierta no lipídica, y agentes poco conocidos, como los priones¹².

La EMEA, a través de un grupo de trabajo específico (Biotechnology Working Party/Committee for Human Medicinal Products [BWP/CHM] [<http://www.emea.eu.int/>]) en el que participan todos los países de la Unión Europea, recomienda una serie de normas a tener en cuenta en la fabricación de productos plasmáticos

(Note for guidance on plasma derived medicinal products, CPMP/BWP/269/95 rev3). Estas directrices, que están actualizándose continuamente, cubren aspectos relacionados con la calidad y el control de los medicamentos de origen plasmático con especial atención a la seguridad, y recogen todas las medidas que se refieren a las donaciones, así como los métodos de inactivación/eliminación viral y su validación.

Numerosas publicaciones y guías clínicas establecen que la principal ventaja de los factores de origen recombinante frente a los de origen plasmático es su mayor seguridad en cuanto a la transmisión viral¹¹.

El desarrollo y la disponibilidad de los concentrados recombinantes de FVIII y FIX se han dirigido fundamentalmente a conseguir la máxima seguridad sin perder la eficacia alcanzada con los concentrados plasmáticos. Con la incorporación de los concentrados de 3ª generación, libres de proteínas de origen animal y humano en todas las fases de fabricación, se ha alcanzado la seguridad máxima en términos de transmisión de patógenos, siempre teniendo en cuenta que la síntesis de factores recombinantes en un sistema libre de células hoy día no es posible. Por tanto, es necesario mantener controles exhaustivos en revisión continua que confirmen la seguridad del producto¹².

Desde que en 1995 se empezaron a utilizar los concentrados de rFVIII y rFIX, se han administrado a un elevado número de pacientes, sin que se haya comunicado hasta la fecha ningún caso de transmisión de patógenos a través de ellos.

6.1) REACCIONES ADVERSAS:

FVIII origen plasmático y recombinante¹⁴⁻²²:

Las reacciones adversas de los distintos FVIII plasmáticos y recombinantes, basadas en notificaciones de ensayos clínicos y en la vigilancia posterior a la comercialización, son: reacciones de hipersensibilidad, fiebre y anticuerpos de FVIII en sangre (incidencia rara: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y shock anafiláctico (incidencia muy rara $< 1/10.000$).

FIX origen plasmático y recombinante²³⁻²⁶:

A continuación, se detallan las reacciones adversas recogidas en las fichas técnicas de los distintos factores, basadas en notificaciones de ensayos clínicos y en la vigilancia posterior a la comercialización.

Las siguientes reacciones adversas se consideran muy raras ($< 1/10.000$):

- Reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (angioedema, sensación de ardor y picor en el lugar de infusión, escalofríos, enrojecimiento, erupciones cutáneas que pueden llegar a urticaria generalizada, cefalea, hipotensión, somnolencia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos, dificultad para respirar). En ciertos casos, estas reacciones han progresado hasta anafilaxia grave, describiéndose asociación temporal con el desarrollo de inhibidores de FIX. Los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben ser evaluados por si existe presencia de inhibidor. La información preliminar indica que podría haber una relación entre la presencia de mutaciones de delección importantes en el gen del FIX de un paciente y un aumento del riesgo de formación de inhibidores y de reacciones de hipersensibilidad agudas.

- Se han descrito casos de aparición de síndrome nefrótico tras intentar la inducción de IT en hemofílicos B con inhibidores contra el FIX e historia de reacciones alérgicas.
- Fiebre
- Desarrollo de inhibidores contra el FIX
- Riesgo potencial de episodios tromboembólicos, siendo mayor el riesgo en preparados de baja pureza. El uso de concentrados de FIX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de miocardio, CID, trombosis venosa y tromboembolismo pulmonar. El uso de concentrados de FIX de alta pureza raramente se ha asociado con dichas reacciones adversas.

Agentes by-pass:

Las siguientes reacciones adversas se consideran raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Feiba®²⁸:

- Reacciones anafilácticas alérgicas como fiebre, urticaria y náuseas, así como otras reacciones anafilactoides más graves, como shock anafiláctico.
- Aumento de la tendencia de trombosis, infarto de miocardio o coagulopatía de consumo.
- Fiebre.
- Somnolencia y alteraciones leves de la respiración.

Novoseven®²⁹:

- Acontecimientos tromboembólicos o inducción de CID. Especial precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria, con enfermedad hepática, pacientes post-operados, neonatos o pacientes con riesgo de sufrir fenómenos tromboembólicos o CID.
- Reacciones de hipersensibilidad ya que puede contener cantidades mínimas de IgG de ratón, IgG bovina y otras proteínas residuales del cultivo (proteínas de hámster y proteínas de suero bovino).
- Fiebre.

En los Anexos 3 y 4 se detallan los resultados referentes a seguridad de los estudios recogidos en el apartado de eficacia hemostática para los FVIII y FIX.

6.2) DESARROLLO DE INHIBIDORES:

El principal efecto adverso asociado al tratamiento sustitutivo con factores de coagulación (mayoritariamente frente al FVIII) es la aparición de inhibidores. Un elevado número de estudios han analizado el impacto del tipo de factor utilizado (derivados plasmáticos vs recombinantes vs presencia de FvW) en el desarrollo de inhibidores, con resultados contradictorios.

A continuación se describen diversos meta-análisis publicados recientemente, realizados para intentar dar respuesta a esta larga y controvertida discusión sobre la influencia del tipo de concentrado y el desarrollo de inhibidores en hemofilia A.

*Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review*⁸³:

El siguiente metaanálisis de estudios prospectivos evalúa la incidencia de inhibidores en pacientes con hemofilia A severa previamente no tratados, mediante el análisis de diferentes concentrados de pFVIII, pFVIII vs rFVIII ó rFVIII.

Los resultados (tabla 3) muestran que **no hay diferencias estadísticamente significativas en la aparición de inhibidores entre los concentrados de FVIII plasmáticos y recombinantes**. El ratio de inhibidor fue de 0,21 (IC 95% 0,14-0,30) en pacientes tratados con pFVIII y de 0,27 (IC 95% 0,21-0,33) en pacientes tratados con rFVIII.

Tabla 3.

Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review					
-Nº estudios incluidos: 25					
-Nº de pacientes: 800 (363 tratados con factores plasmáticos y 437 con recombinantes)					
-Diseño: Meta-análisis de estudios prospectivos. 3 categorías: estudios de 1) concentrados pFVIII; 2) pFVIII vs rFVIII, 3) rFVIII					
-Criterios de inclusión: estudios prospectivos que evaluaran incidencia de inhibidor en pacientes tratados con derivados plasmáticos ó recombinantes, pacientes con hemofilia A severa (actividad FVIII < 1%), pacientes no tratados con anterioridad, tamaño muestral > 10.					
-Criterios de exclusión: estudios retrospectivos, pacientes tratados solo con crioprecipitados					
-Pérdidas: no se recogen					
Resultados					
1º autor	Nº pacientes	Producto	Incidencia Inhibidor	Inhibidores AR	Inhibidores BR
Concentrados FVIII plasmáticos					
Lusher	25	Monoclona	6/25 (24,0)	5/25 (20,0)	1/25 (4,0)
Ehrenforth	27	LPC,IPC,HPC	14/27 (51,8)	12/27 (44,4)	2/27 (7,4)
Ljung	77	PC	16/77 (20,8)	6/77 (7,8)	10/77 (13,0)
Addiego	30	Hemofil M	3/30 (10,0)	2/30 (6,7)	1/30 (3,3)
De Biasi	48	IPC,HPC	11/48 (22,9)	9/48 (18,8)	2/48 (4,2)
Yee	37	BPL	1/37 (2,7)	0/37	1/37 (2,7)
El Alfy	25	LPC,IPC	3/25 (12)	3/25 (12,0)	0/25
Concentrados FVIII plasmáticos vs recombinantes					
Mauser-Bunschoten	81	IPC vs UPC	14/59 (23,7) vs 5/22 (22,7)	ND	ND
Kreuz	46	PC vs RC	16/35 (45,7) vs 4/11 (36,4)	13/35 (37,1) vs 4/11 (36,4)	3/35 (8,6) vs 0/11
Concentrados FVIII recombinantes					
Bray, Gruppo, Goodeve	72	Recombinante	22/72 (30,5)	9/72 (12,5)	13/72 (18,1)
Rothschild	50	Recombinante	14/50 (28,0)	8/50 (16,0)	6/50 (12,0)
Lusher	65	Kogenate	19/65 (29,2)	15/65 (23,1)	4/65 (6,1)
YoshioKa	31	Kogenate	13/31 (41,9)	6/31 (19,3)	7/31 (22,6)
Giangrande	19	Kogenate	2/19 (10,5)	1/19 (5,3)	1/19 (5,3)
Kreuz,Oldenburg	37	Kogenate	5/37 (13,5)	4/37 (10,8)	1/37 (2,7)
Musso	13	Kogenate	1/13 (7,7)	1/13 (7,7)	0/13
Lusher,Courter	101	Refacto	32/101 (31,7)	16/101 (15,8)	16/101 (15,8)
Pollman	16	Refacto	3/16 (18,7)	3/16 (18,7)	0/16

AR: alta respuesta; BR: baja respuesta; ND; no disponible; LPC: concentrados plasmáticos baja pureza; IPC: concentrados plasmáticos pureza intermedia; HPC: concentrados plasmáticos alta pureza; UPC: concentrados ultrapuros

Rate of inhibitor development in previously untreated haemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review⁸⁴

Meta-análisis (tabla 4) que incluye 2094 pacientes con hemofilia A previamente no tratados. El objetivo del estudio es conocer la incidencia de inhibidores en este tipo de pacientes, según hayan sido tratados con pFVIII ó rFVIII. El estudio detectó la presencia de inhibidores de cualquier tipo en 420 pacientes (incidencia 20,05%). Cuando analiza la aparición de inhibidores en la población tratado con pFVIII vs rFVIII se observa que **la incidencia de inhibidores en los pacientes tratados con pFVIII fue del 14,3% y en los tratados con rFVIII fue del 27,4% (p<0,001)**.

Cuando se analizan los resultados por grupos, pacientes graves y moderados, altos respondedores, inhibidores no transitorios, se sigue observando mayor incidencia en los pacientes tratados con los concentrados de rFVIII, pero la significación estadística disminuye o incluso desaparece, según los casos.

Este estudio es importante por el elevado número de pacientes no tratados previamente que incluye, pero también porque **es el primero que demuestra, con significación estadística, que las variables frecuencia de testado, fecha reciente de realización del estudio y duración del seguimiento influyen en la incidencia de aparición de inhibidores, con independencia del FVIII utilizado**.

Sin embargo, hay que destacar que este estudio tiene limitaciones, ya que incluye trabajos con diferentes metodologías, con diferencias de la frecuencia del *screening* de inhibidores y la no consideración de otros factores de riesgo conocidos, endógenos y medioambientales, que se sabe influyen en el desarrollo de los inhibidores.

Tabla 4.

	FVIII plasmático	FVIII recombinante	Estadístico p (pFVIII vs rFVIII)
	Incidencia (IC 95%)	Incidencia (IC 95%)	
Todos los estudios	14,3 (10,4-19,4)	27,4 (23,6-31,5)	<0,001
Análisis por grupos			
Estudios prospectivos			
Todos los pacientes	9,1 (5,6-14,4)	23,7 (18,5-29,7)	<0,001
Sólo graves y altos respondedores	6,0 (1,1-27,7)	19,4 (9,0-36,9)	0,195
Altos respondedores			
Todos los pacientes	9,3 (6,2-13,7)	17,4 (14,2-21,2)	0,004
Sólo graves	9,0 (4,0-19,2)	18,2 (13,9-23,5)	0,009
Inhibidores no transitorios			
Todos los pacientes	11,8 (6,9-19,6)	19,8 (15,3-25,3)	0,076
Sólo graves	16,3 (0,8-30,1)	25,8 (13,5-43,7)	0,317

6.3) REACCIONES ALÉRGICAS:

Otro efecto adverso principalmente asociado a la administración de FIX es la aparición de reacciones alérgicas y de efectos trombóticos. A continuación se recogen dos estudios realizados para determinar la incidencia de estos efectos adversos, asociados principalmente al tratamiento de la hemofilia B:

A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe reactions to factor IX in subjects with haemophilia B⁸⁵.

Hasta la fecha es el estudio que incluye el mayor número de pacientes para determinar la incidencia de una complicación rara asociada al tratamiento de la hemofilia B: la aparición de reacciones alérgicas severas o moderadas.

Estudio retrospectivo, multicéntrico que incluye pacientes con hemofilia B en tratamiento sustitutivo con concentrados de FIX en Norte-América y Europa.

El objetivo primario del estudio fue estimar la frecuencia de reacciones alérgicas moderadas ó severas asociadas a la administración de FIX. Los objetivos secundarios fueron comparar el número de reacciones alérgicas en pacientes tratados con rFIX y pFIX y evaluar la incidencia de aparición de inhibidores en pacientes con reacciones alérgicas moderadas ó severas.

Resultados: se incluyeron en el estudio 180 pacientes, de los cuales 163 recibieron rFIX, 88 pFIX y 71 pacientes fueron tratados con los dos tipos de FIX. Un total de 7 pacientes (3,89%; IC95%:1,06-6,71%) experimentaron reacciones alérgicas a los concentrados de FIX; 4 (2,45%; IC95% 0,08-4,83%) de los que recibieron rFIX, y 3 pacientes (3,41%;IC95%:0-7,20%) en tratamiento con pFIX.

Desarrollaron inhibidores frente al FIX 3 pacientes (3,84%) en tratamiento con rFIX y 4 pacientes (4,55%) en tratamiento con pFIX. El desarrollo de inhibidor se asoció frecuentemente a la reacción alérgica.

Los autores concluyen que **no hay diferencia en la frecuencia de reacciones alérgicas o desarrollo de inhibidores en pacientes que reciben concentrados rFIX en comparación a los concentrados plasmáticos.**

A prospective registry of European haemophilia patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use⁸⁶

Estudio abierto, prospectivo y multicéntrico diseñado para evaluar la seguridad del rFIX y que compara los efectos adversos obtenidos con los recogidos en otros estudios con concentrados de FIX tanto de origen plasmático como recombinante. Los datos se recogen en la siguiente tabla.

EVENTO ADVERSO	Berntorp et al N=218	Roth et al N=56	Shapiro et al N=63	Monahan et al N=25	Rect. et al N=163 (rFIX) ; N=88 (pFIX)
Formación inhibidores	2 (0,9)	1 (1,8)	2 (3,0)	1 (4)	3 (1,8) rFIX 4 (4,6) pFIX
Trombosis	1 (0,5)	0	0	0	NR
Aglutinación eritrocitos	0	NR	2 (3,0)	0	NR
Reacciones alérgicas	8 (3,7)	4 (7,1)	5 (7,9)	1 (4)	4 (2,5) rFIX 3 (3,4) pFIX

Los resultados de los diferentes estudios muestran una baja incidencia de efectos adversos relevantes relacionados con la administración de rFIX.

De todos los efectos adversos asociados al tratamiento con concentrados de FIX la formación de inhibidores se considera el más importante. Ocurre en el 1-3% de los pacientes con hemofilia B, y presenta una asociación temporal con manifestaciones alérgicas y reacciones anafilácticas.

7) RECOMENDACIONES EMITIDAS POR SOCIEDADES CIENTÍFICAS Ó GUIAS CLÍNICAS

7.1) Comisión Científica de la Real Fundación Victoria Eugenia. 2008

Recomendaciones para la selección y uso de productos terapéuticos para el tratamiento de la hemofilia y otras coagulopatías congénitas¹³.

Las claves para la elección de un producto son su eficacia y seguridad. Otros factores, como el coste, volumen y facilidad de reconstitución, condiciones de conservación,

vida media y posibilidad de uso en infusión continua, deberían ser además considerados.

Eficacia: Antes de su valoración, los nuevos productos deben haber demostrado su equivalencia farmacocinética con otros concentrados autorizados. La amplitud de los estudios clínicos depende de la novedad del proceso de fabricación, aunque en algunos concentrados, preparados mediante procesos bien conocidos, es posible que no se precise la demostración de su eficacia en un gran número de pacientes.

Seguridad: al seleccionar un concentrado plasmático ó recombinante, los dos aspectos de seguridad más importantes son la transmisión de agentes infecciosos y la formación de inhibidores. Sin embargo, está notificado que ninguno de los concentrados recombinantes disponibles actualmente han demostrado haber transmitido algún agente infeccioso. Además, no hay evidencia científica de la existencia de un mayor riesgo de inhibidores con algún tipo de concentrado empleado (plasmático ó recombinante).

Recomendaciones terapéuticas específicas:

- La hemofilia A leve y la enfermedad de Von Willebrand cuando sea posible deberían ser tratadas preferentemente con desmopresina y ácido tranexámico en lugar de con concentrados de factores de coagulación (Nivel IIb; Grado B).
- **Hemofilia A:** el **rFVIII debe ser el tratamiento de elección**. La alternativa, será un concentrado derivado del plasma con dos métodos de inactivación viral (Nivel IV, Grado C). Para la elección de un producto de esta categoría, deberán considerarse los aspectos antes señalados y las recomendaciones generales. Salvo en caso de necesidad, no se recomienda el uso indiscriminado y variable de diferentes concentrados en un mismo paciente.
- **Hemofilia B:** el **factor rIX debe ser el tratamiento de elección**. La alternativa es un concentrado pFIX de alta pureza con dos métodos de inactivación viral (Nivel IV, Grado C). Este concentrado debe infundirse con las medidas y precauciones adecuadas, debido al riesgo de anafilaxia descrito con los concentrados para el tratamiento de la hemofilia B, ya que provocan una menor activación de la hemostasia que los concentrados de complejos protrombínicos (Nivel Ib, Grado A), que deben evitarse por el aumento del riesgo de trombosis.
- Concentrados de factores de la coagulación para el tratamiento de **pacientes con inhibidores:**
 - o Hemofilia A o B con **bajo título de inhibidor** se seguirán las mismas recomendaciones que en la Hemofilia A y B.
 - o Hemofilia A o B con **alto título de inhibidor:** el producto de **elección es el factor rFVIIa**. La alternativa será un CCPa. El tratamiento de estos pacientes comprende el tratamiento del episodio agudo hemorrágico y el tratamiento para inducir una IT. La inducción de la IT se debe realizar lo antes posible, una vez comprobado que el inhibidor no es transitorio, mediante el protocolo más adecuado a las características clínicas de cada paciente y con el producto con el que se desarrolló el inhibidor.
 - o En los pacientes con **hemofilia A** que hayan desarrollado un inhibidor y que sean sometidos a IT con un producto recombinante si no se observa la erradicación del inhibidor, es aconsejable, a modo de rescate, continuar el régimen de IT con un concentrado plasmático de FVIII que contenga FvW.

7.2) United Kingdom haemophilia center doctors' organisation: Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. 2008⁸⁷.

Las recomendaciones para la elección del producto terapéutico son iguales a las de la guía española, sin embargo las recomendaciones específicas difieren en algunos puntos.

Recomendaciones terapéuticas específicas:

- La hemofilia A leve y la enfermedad de Von Willebrand cuando sea posible deberían ser tratadas preferentemente con desmopresina y ácido tranexámico en lugar de con concentrados de factores de coagulación (Nivel IIb; Grado B).
- Hemofilia A: el rFVIII es el tratamiento de elección (Nivel IV, Grado C).
- Hemofilia B: el rFIX es el tratamiento de elección (Nivel IV, Grado C). Si no se dispone, la alternativa es un concentrado de pFIX de alta pureza, ya que causa menos activación hemostática que los concentrados de complejo de protrombina. (Nivel Ib, Grado A) los cuáles deberían ser evitados por el riesgo incrementado de trombosis.
- Concentrados de coagulación para tratar sangrados agudos en pacientes con inhibidor: los productos, en adición a concentrados de FVIII y FIX, recomendados para el tratamiento de hemorragias agudas son el rFVIIa (Novoseven®) y Feiba®.

8) EVALUACION ECONÓMICA:

Los costes de la hemofilia se ven afectados por una gran variedad de parámetros, entre los que se encuentran, la edad, el peso del paciente, la localización y severidad de la hemorragia, el desarrollo de inhibidores, el tiempo de tratamiento y la efectividad de la terapia de primera línea.

Otros costes asociados con la hemofilia incluyen aquellos relacionados con las complicaciones músculo-esqueléticas causadas por la hemartrosis, terapia física, infecciones, hospitalizaciones y procedimientos quirúrgicos. Los pacientes con hemofilia perciben una disminución de la calidad de vida como consecuencia del dolor asociado con las hemorragias agudas y la artropatía y la potencial exposición a agentes infecciosos desconocidos asociados a la administración del factor⁸⁸.

A continuación se recoge la estimación del coste del tratamiento profiláctico/año teniendo en cuenta únicamente el coste del concentrado de factor de coagulación.

FACTOR VIII:

Para el cálculo del coste de la profilaxis se ha considerado la dosis media del régimen posológico de Malmö (32,5 UI/FVIII/kg 3 veces/semana), un niño de 5 años y un adulto de 35 años con un peso medio de 18 y 75 Kg respectivamente.

ORIGEN PLASMATICO:

	Beriate P	Octanate	Haemate P	Fandhi	Wilate
Precio UI (PVL – Dto + IVA)	0,373	0,385	0,380	0,364	0,384
Coste profilaxis/año (€) niño	34.040	35.135	34.679	33.219	35.044
Coste profilaxis/año (€) adulto	141.833	146.396	144.495	138.411	146.016

ORIGEN RECOMBINANTE:

	Helixate	Kogenate	Refacto AF	Advate
Precio UI (PVL – Dto + IVA)	0,629	0,642	0,629	0,754
Coste profilaxis/año (€) niño	57.403	58.589	57.403	68.810
Coste profilaxis/año (€) adulto	239.177	244.121	239.177	286.709

FACTOR IX (ORIGEN PLASMATICO Y RECOMBINANTE):

Para el cálculo del coste de la profilaxis se ha considerado la dosis media del régimen posológico de Malmö (35 UI/FVIII/kg 2-3 veces/semana), un niño de 5 años y un adulto de 35 años con un peso medio de 18 y 75 Kg respectivamente.

	PLASMATICO			RECOMBINANTE	
	Mononine	Octanine	FIX Grifols	Inmunine	Benefix
Precio UI (PVL – Dto 7,5% + IVA)	0,450	0,450	0,584	0,577	0,602
Coste profilaxis/año (€) (2 veces/sem) niño	29.484	29.484	38.264	37.805	39.443
Coste profilaxis/año (€) (3 veces/sem) niño	44.226	44.226	57.396	56.708	59.165
Coste profilaxis/año (€) (2 veces/sem) adulto	122.850	122.850	159.432	157.521	164.346
Coste profilaxis/año (€) (3 veces/sem) adulto	184.275	184.275	239.148	236.282	246.519

Como puede observarse en las tablas anteriores, de media **el tratamiento profiláctico de la hemofilia A con concentrados recombinantes de 2ª generación vs plasmáticos supone un incremento económico de un 40,5%, y de un 49,9% si se utiliza el concentrado de rFVIII de 3ª generación.**

El tratamiento de la hemofilia B con rFIX vs pFIX supone un incremento medio de un 17%.

FACTORES BY-PASS

Para el cálculo del coste se ha considerado el tratamiento de una hemorragia articular leve-moderada de un niño de 5 años y un adulto de 35 años con un peso medio de 18 y 75 Kg respectivamente. Las dosis utilizadas son las recogidas en la ficha técnica de cada uno de los productos:

Feiba: 50-75 UF/Kg/12h. Se ha considerado la administración de 2 dosis de 62,5 UF/Kg.

Novoseven: 2-3 inyecciones de 90 µg/kg peso a intervalos de 3 horas. Se ha considerado la administración de 2 dosis.

	Feiba	Novoseven
Precio (PVL – Dto 7,5% + IVA) UF/ µg	0,625	0,537
Coste tratamiento a demanda (€) niño	1.406	1.740
Coste tratamiento a demanda (€) adulto	5.859	7.250

COSTE EFICACIA INCREMENTAL EN ESTUDIOS PUBLICADOS

Existen un gran número de evaluaciones económicas en las cuáles se compara el tratamiento a demanda y la administración profiláctica del factor de coagulación.

Un estudio publicado en 2002, de *Miners et al*⁸⁹ realizó un análisis de coste-utilidad de la profilaxis primaria comparado con el tratamiento a demanda en la hemofilia A desde la perspectiva del Servicio Británico de Salud, obteniéndose un coste incremental de £46.500 QALY.

Otro artículo publicado en 2009 por el mismo autor⁹⁰, basándose en el artículo anterior obtiene que la media esperada de costes del tratamiento a demanda vs profilaxis primaria en un horizonte de tiempo de unos 70 años, es de aproximadamente £644.000 y de £858.000 respectivamente. Los QALY asociados fueron aproximadamente 13,95 y 19,58 respectivamente, con un ratio coste-efectividad incremental de £38.000 por QALY.

*Cost-utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia A*⁹¹. El objetivo del estudio fue realizar un análisis de coste-efectividad de la profilaxis primaria con concentrados de FVIII vs profilaxis secundaria vs tratamiento a demanda y vs una profilaxis híbrida (profilaxis primaria seguida de tratamiento a demanda en adultos) en individuos con hemofilia A severa. Para ello se desarrollo un modelo de Markov que fue probado con una cohorte hipotética de 100 pacientes con hemofilia A severa. Se usó la perspectiva del Sistema Nacional de Salud Italiano. Los resultados obtenidos muestran que las profilaxis primaria y secundaria son coste-efectivas comparadas con el tratamiento a demanda y el modelo híbrido. El coste incremental por año de vida ganado ajustado por calidad en pacientes que reciben profilaxis primaria y secundaria fue de 40.229€ a 40.236€ vs el tratamiento a demanda. **Los autores concluyen que aunque la profilaxis primaria es un tratamiento muy costoso, es coste-efectiva cuando se compara con el tratamiento a demanda.**

9) CONCLUSIONES:

EFICACIA:

Los concentrados de FVIII y FIX de origen plasmático y recombinante, pueden considerarse equivalentes terapéuticos ya que han demostrado en múltiples ensayos clínicos que presentan equivalencia farmacocinética y una similar eficacia hemostásica, tanto en la remisión como en la profilaxis de los episodios hemorrágicos, con un control aproximado del 80% de las hemorragias al administrar una dosis única.

Hasta el momento no hay evidencia documentada suficiente para afirmar que uno de los agentes *by-pass* (rFVIIa vs CCPa) es más eficaz que el otro para tratar los episodios hemorrágicos en pacientes hemofílicos con inhibidor. Con ambos productos, según distintas poblaciones se consigue controlar más del 80-90% de las hemorragias.

SEGURIDAD:

Los factores tanto de origen plasmático como recombinante son altamente seguros ya que, después de las técnicas de inactivación viral, no ha habido evidencia de transmisión de patologías virales a través de los mismos.

La seguridad de los productos recombinantes constituye su punto fuerte, ya que al ir eliminando las proteínas de origen animal también se va reduciendo el riesgo de transmisión viral ó priónica, llegando al máximo de seguridad en los preparados de 3ª generación, en los que la eliminación proteica animal es total.

Sin embargo, para producir productos recombinantes es imprescindible la utilización de células de origen animal, por lo que el riesgo de contaminación viral o priónica no esta totalmente descartado con el uso de estos concentrados.

El desarrollo de inhibidores es uno de los efectos adversos más graves asociados al tratamiento. Sin embargo su aparición parece ser independiente del grado de pureza del concentrado o de su procedencia (recombinante o plasmático).

COSTE:

Los factores recombinantes vs plasmáticos suponen un incremento del coste del tratamiento de entre un 20-50% por UI de concentrado.

El tratamiento profiláctico de la hemofilia A con concentrados recombinantes de 2ª generación vs plasmáticos supone un incremento económico medio de un 40,5% y de un 49,9% si se utiliza el concentrado de rFVIII de 3ª generación.

El tratamiento de la hemofilia B con rFIX vs pFIX supone un incremento medio de un 17%.

10) ANEXOS

ANEXO-1. FACTORES DE COAGULACIÓN VIII Y IX Y AGENTES *BY-PASS* COMERCIALIZADOS

1) FVIII ORIGEN PLASMÁTICO:

Grupo terapéutico: Factores de coagulación sanguínea. B02BD.

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Nombre comercial: **Beriate P^{®29}**

Laboratorio: CLS Behring S.A.

Código Nacional	Dosis y forma farmacéutica	Unidades por envase	Coste por unidad PVL con IVA
832022.6	250 UI polvo sol inyectable	1	100,86
875021.4	500 UI polvo sol inyectable	1	201,72
875047.4	1.000 UI polvo sol inyectable	1	403,45

Nombre comercial: **Octanate^{®30}**

Laboratorio: Octapharma SA

Código Nacional	Dosis y forma farmacéutica	Unidades por envase	Coste por unidad PVL con IVA
651578.5	500 UI polvo sol inyectable	1	208,00
651576.1	1.000 UI polvo sol inyectable	1	416,00

2) FVIII / FvW ORIGEN PLASMÁTICO

Grupo terapéutico: Factores de coagulación sanguínea. B02BD.

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Nombre comercial: **Haemate P^{®312}**

Laboratorio: CSL Behring S.A.

Código Nacional	Dosis y forma farmacéutica	Unidades por envase	Coste por unidad PVL con IVA
967331.4	250/600 UI polvo sol inyect	1	102,69
967349.9	500/1.200 UI polvo sol inyect	1	205,39
967356.7	1.000/2.400 UI polvo sol inyect	1	410,78

Nombre comercial: **Fanhdí**^{@321}
Laboratorio: Instituto Grifols.

Código Nacional	Dosis y forma farmacéutica	Unidades por envase	Coste por unidad PVL con IVA
670349.6	250/300 UI polvo sol inyect	1	107,20
670299.4	500/600 UI polvo sol inyect	1	214,39
670356.4	1.000/1.200 UI polvo sol inyect	1	428,79
707372.7	1.500/1.800 UI polvo sol inyect	1	643,20

Nombre comercial: **Wilate**^{@33}
Laboratorio: Octapharma.

Código Nacional	Dosis y forma farmacéutica	Unidades por envase	Coste por unidad PVL con IVA
671318.1	900/800 UI polvo sol inyect	1	374,40

3) FVIII ORIGEN RECOMBINANTE (Octacog alfa):

Grupo terapéutico: Factores de coagulación sanguínea. B02BD.
Vía de administración: Intravenosa
Tipo de dispensación: Uso hospitalario

2ª generación:

Nombre comercial: **Helixate Nexgen**^{@34}
Laboratorio: CSL Behring S.A.

Código Nacional	Dosis y forma farmacéutica	Unidades por envase	Coste por unidad PVL con IVA
901348.6	250 UI polvo sol inyectable	1	170,18
901355.4	500 UI polvo sol inyectable	1	340,36
901363.9	1.000 UI polvo sol inyectable	1	680,71
660351.2	2.000 UI polvo sol inyectable	1	1.361,42

Nombre comercial: **Kogenate**^{@35}
Laboratorio: Bayer

Código Nacional	Dosis y forma farmacéutica	Unidades por envase	Coste por unidad PVL con IVA
650421.5	250 UI polvo sol inyectable	1	173,65
650419.2	500 UI polvo sol inyectable	1	347,30
650420.8	1.000 UI polvo sol inyectable	1	694,60
660349.9	2.000 UI polvo sol inyectable	1	1361,42
665880.2	3.000 UI polvo sol inyectable	1	2042,04

Nombre comercial: **Refacto AF**^{®36}
Laboratorio: Pfizer.

Código Nacional	Dosis y forma farmacéutica	Unidades por envase	Coste por unidad PVL con IVA
791814.1	250 UI polvo sol inyectable	1	170,18
791954.4	500 UI polvo sol inyectable	1	340,36
792002.1	1.000 UI polvo sol inyectable	1	680,71
720318.6	2.000 UI polvo sol inyectable	1	1.361,42

3ª generación:

Nombre comercial: **Advate**^{®37}
Laboratorio: Baxter

Código Nacional	Dosis y forma farmacéutica	Unidades por envase	Coste por unidad PVL con IVA
835447.4	250 UI polvo sol inyectable	1	203,84
835496.2	500 UI polvo sol inyectable	1	407,68
836650.7	1.000 UI polvo sol inyectable	1	815,36
836791.7	1.500 UI polvo sol inyectable	1	1.223,04
661304.7	2.000 UI polvo sol inyectable	1	1.630,72
661305.4	3.000 UI polvo sol inyectable	1	2.446,08

4) FIX ORIGEN PLASMÁTICO:

Grupo terapéutico: Factores de coagulación sanguínea. B02BD.
Vía de administración: Intravenosa
Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Nombre comercial: **Mononine**^{®38}
Laboratorio: CLS Behring S.A.

Código Nacional	Dosis y forma farmacéutica	Unidades por envase	Coste por unidad PVL con IVA
692509.6	500 UI polvo sol inyectable	1	243,53
692491.4	1.000 UI polvo sol inyectable	1	487,06

Nombre comercial: **Octanine**^{®39}
Laboratorio: Octapharma S.A.

Código Nacional	Dosis y forma farmacéutica	Unidades por envase	Coste por unidad PVL con IVA
671427.0	500 UI polvo sol inyectable	1	243,52
671428.7	1.000 UI polvo sol inyectable	1	487,06

Nombre comercial: **Factor IX Grifols**^{®40}

Laboratorio: Instituto Grifols.

Código Nacional	Dosis y forma farmacéutica	Unidades por envase	Coste por unidad PVL con IVA
815894.2	250 UI polvo sol inyectable	1	157,98
816017.4	500 UI polvo sol inyectable	1	315,95
816108.9	1.000 UI polvo sol inyectable	1	631,90
816421.9	1.500 UI polvo sol inyectable	1	947,86

Nombre comercial: **Inmunine**^{®41}

Laboratorio: Baxter

Código Nacional	Dosis y forma farmacéutica	Unidades por envase	Coste por unidad PVL con IVA
660547.9	600 UI polvo sol inyectable	1	374,4
660549.3	1.200 UI polvo sol inyectable	1	748,8

5) FIX ORIGEN RECOMBINANTE (Nonacog alfa):

3ª generación:

Nombre comercial: **Benefix**^{®42}

Laboratorio: Pfizer

Grupo terapéutico: Factores de coagulación sanguínea. B02BD.

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Código Nacional	Dosis y forma farmacéutica	Unidades por envase	Coste por unidad PVL con IVA
659171.0	250 UI polvo sol inyectable	1	162,72
659172.7	500 UI polvo sol inyectable	1	325,46
659173.4	1.000 UI polvo sol inyectable	1	650,90
659174.1	2.000 UI polvo sol inyectable	1	1.301,82

6) AGENTES BY-PASS:

Nombre comercial: **Feiba**^{®43}

Nombre genérico: Factores II, IX y X no activados, FVII activado, antígeno FVIII

Laboratorio: Baxter.

Grupo terapéutico: Factores de coagulación sanguínea. B02BD.

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Código Nacional	Dosis y forma farmacéutica	Unidades por envase	Coste por unidad PVL con IVA
955278.7	500 UF polvo sol inyectable	1	369,2
955260.2	1.000 UF polvo sol inyectable	1	676,0

Nombre comercial: Novoseven^{®44}

Nombre genérico: Factor VII recombinante (eptacog alfa)

Laboratorio: Novo Nordisk Pharma.

Grupo terapéutico: Factores de coagulación sanguínea. B02BD.

Vía de administración: Intravenosa

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Código Nacional	Dosis y forma farmacéutica	Unidades por envase	Coste por unidad PVL con IVA
661013.8	1 mg (50 KUI) polvo sol inyec	1	580,85
661014.5	2 mg (100 KUI) polvo sol inyec	1	1.162,33
661015.2	5 mg (250 KUI) polvo sol inyec	1	3.004,83

ANEXO-2. DEFINICIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA Y CLASIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES (US AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY):

Tabla 1. Niveles de evidencia científica

Nivel	Tipo de evidencia científica
Ia	La evidencia científica procede de metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede al menos de un ensayo clínico aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado bien diseñado sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede al menos de un estudio casi experimental bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios observacionales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Tabla 2. Grados de las recomendaciones

Grado	Recomendación
A (Niveles de EC Ia, Ib)	Requiere al menos un ensayo clínico aleatorizado como parte de un conjunto de evidencia científica globalmente de buena calidad y consistencia con relación a la recomendación específica
B (Niveles de EC IIa, IIb, III)	Requiere disponer de estudios clínicos metodológicamente correctos que no sean ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación. Incluye estudios que no cumplan los criterios ni de A ni de C
C (Nivel de EC IV)	Requiere disponer de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad

EC: Evidencia científica

ANEXO-3: Resultados de los estudios de evaluación de eficacia y seguridad del FVIII en hemofilia A en profilaxis, cirugía y tratamiento a demanda⁵⁶⁻⁷¹.

Referencia	Diseño	Población	Intervención: Factor de coagulación, dosis y régimen posológico	Medidas	Resultados	Pacientes retirados - analizados
Lusher et al. 1993 ⁵⁷	Multicéntrico, Observacional, prospectivo (Parte de un EC) (1989-1992)	N=95 (59 niños con Hemofilia A grave PNTTP, 18 con hemofilia moderada y 18 con hemofilia leve)	rFVIII (Kogenate®) Profilaxis y a demanda Test de inhibidores: al inicio y cada 3 meses	Eficacia: respuesta al tratamiento Seguridad: desarrollo de inhibidores	Eficacia: Excelente respuesta al tratamiento Seguridad: 16/81 (20%) de pacientes desarrolló inhibidores (14/49 Hemofilia grave tras una exposición de 9 días)	Reclutamiento: 125 pacientes 98 pacientes tratados 95 pacientes evaluados
Aygören-Pursun et al. 1997 ⁵⁸	Multicéntrico, observacional, abierto (1993-1995)	39 pacientes con hemofilia A (FVIII<15%) 22 Hemofilia severa 13 Hemofilia moderada 4 Hemofilia leve 38/39 PTP Edad media 27 años (2-62)	rFVIII (Kogenate®)	Eficacia: respuesta a la profilaxis y tratamiento de los episodios de sangrado Escala: 0-4	1500 episodios de sangrado Eficacia: Grado 3-4 (89.9% buena-excelente; 10.2% nula-moderada) Infusiones para detener hemorragia: 75,5% : 1 infusión 14,5%: 2 infusiones 5,6%: 3 infusiones	-
Courter et al. 2001 ⁵⁹	Multicéntrico Observacional EC F-III (1994-1999)	N=101 Niños con Hemofilia A (FVIII<2%) PNTTP	rFVIII (Refacto®) Profilaxis primaria o secundaria (N=27) A demanda (N=65) Cirugía (N=40)	Eficacia: respuesta a las infusiones, número de sangrados y sangre pérdida por cirugía Seguridad: desarrollo de inhibidores	Eficacia: 65% episodios de sangrado responden a 1 infusión de factor Eficacia hemostática en tratamiento a demanda fue: 93% Buena-Excelente Episodios de sangrado en profilaxis: 4/año y a demanda: 18/año En cirugía la pérdida de sangre fue la esperada en todas las intervenciones Seguridad: 32 (32%)	Retirados: 9/101

					desarrollaron inhibidores (12/32 alto título) Ac a células de ovario de hámster chino transitorios en 15/15 pacientes Ac (IgG) de ratón transitorios en 10/12 pacientes	
Yoshioka et al. 2003⁶⁰	Estudio observacional multicéntrico Período observacional medio 51 meses (11-80 meses)	N=43 PNTP (31 pacientes con hemofilia severa, 9 moderada y 3 leve) Edad: 3 meses a 32 años	rFVIII (Kogenate®) Episodios de tratamiento (exposición media 12 [1-48] días)	Eficacia hemostática (evaluada por paciente y médico) Seguridad: desarrollo de inhibidores y RAM	Eficacia: 951 episodios de sangrado 73.8% Excelente, 21% Buena, 3.6% moderada, 1.2% nula y 0.4% agravada. La hemostasia se alcanzó en el 94.8% con una única dosis de factor Seguridad: 34.9% desarrollaron inhibidores (11.6% "alta respuesta" y 23.3% "baja respuesta")	Retirados pacientes 4
Lusher et al. 2003⁶¹	Estudio observacional multicéntrico 1994-1997	N=113 PTP Al menos 7 años de edad y al menos 30 días de exposición previa Edad media: 26 [8-73] años	rFVIII (Refacto®)	Eficacia: en el sangrado Excelente: alivio del dolor brusco + reducción sangrado en 8h con 1 infusión Buena: 2 infusiones para alcanzar el control del dolor y sangrado Seguridad	Eficacia: 97-99% Excelente-Buena 84% de los sangrados respondieron a 1-2 infusiones N=1 Desarrollo de inhibidores	ITT= 116 Tratados=113
Lusher et al. 2004⁶²	Estudio observacional multicéntrico 1989-1997	N=102 PNTP 21 Hemofilia A leve, 16 moderada y 65 severa	rFVIII (Kogenate®) Profilaxis y tratamiento Hemofilia leve: tratamiento ≥ 2 años	Eficacia: nº de infusiones requeridas en los episodios de sangrado (pal) Recuperación hemostática y valoración	Eficacia: 82% de los episodios requirieron una única infusión La dosis media de tratamiento fue: 42,2±23,9 UI/Kg	24 pacientes finalizaron prematuramente el estudio

		Edad: media 3.9 años, mediana 1 año (4 pacientes > 18 años)	Moderada-severa: ≥ 5 años o 100 exposiciones	subjetiva del paciente (2º) Seguridad: Incidencia de RAM, desarrollo de inhibidores y Anticuerpos anti-rFVIII (IgG murino o proteínas de hámster)	Seguridad: 19/65 (29%) Hemofilia A grave desarrollaron inhibidores Incidencia global: 20,6% 9/21 "baja respuesta" y en 8 pacientes fueron transitorios	
Tarantino et al. 2004 ⁶³	Partes 1+3: Farmacocinética Doble ciego Randomizado Parte 2: Estudio cohorte abierto multicéntrico	N=111 PTP con hemofilia A severa Edad media: 18 años	rFVIII (Advate®) Partes 1+3: EC doble ciego cruzado rAHF vs r-AHF-PFM, (Advate®: libre de plasma y albúmina) Parte 2: Profilaxis 3-4 veces/semana con 25-40 IU/kg rAHF-PFM® al menos 75 días de exposición	Eficacia: Efecto en el sangrado Seguridad: Desarrollo de inhibidores	Eficacia: 93% de 510 episodios de sangrado fueron manejados con 1-2 infusiones 86% Excelente-Bueno Seguridad: Un caso con inhibidores no persistentes "baja respuesta"	-
Retch et al. 2009 ⁶⁴	Estudio observacional prospectivo multicéntrico	Estudio 1: 94 PTP con hemofilia A severa Edad media. 24 [12-60] años Estudio 2: 110 PTP con hemofilia A severa Edad media. 19 [7-70] años	rFVIII (Refacto®) rFVIII desprovisto de dominio B (DDB) Estudio 1: Estudio farmacocinético doble ciego: 50UI/Kg DDB vs rFVIII Profilaxis habitual DDB 30UI/Kg 3 veces/semana una media de 34,4 [21,3-42] semanas Estudio 2: 104 pacientes profilaxis habitual (al menos 2	Estudio 1: Actividad media FVIII vs AUC (IUxh por mL), recuperación in vivo Eficacia de la profilaxis rutinaria: Nº Pacientes con sangrado y nº de sangrados anuales durante la profilaxis Eficacia del tratamiento en episodios hemorrágicos: Nº de infusiones para cada sangrado y respuesta al tratamiento evaluado por paciente	Estudio 1: Farmacocinética equivalente entre DDB y rFVIII Eficacia: >90% de los 187 sangrados se resolvieron con ≤ 2 infusiones Sin episodios de sangrado: 43/94 No hemorragias espontáneas: 14/94 Respuesta a la 1ª infusión: 70,6% Excelente-Buena Incidencia de respuesta menor de la esperada ($\leq 0,5\%$) Estudio 2:	Estudio 1: 4/94 Estudio 2: 7/110

<p>Abshire et al. 2000⁶⁵</p>	<p>Estudio observacional multicéntrico 1996-1998</p>	<p>Estudio farmacocinético en 35 PTP con hemofilia A</p> <p>Eficacia y seguridad 71 PTP con hemofilia A grave con más de 100 días de exposición previa</p> <p>Edad 12-60 años</p>	<p>veces/semana) y 6 pacientes tratamiento a demanda.</p> <p>Pacientes con ≥ 50 exposición-días DDB en 9 cirugías en 9 pacientes</p>	<p>Frecuencia de menos respuesta de la esperada</p> <p>Seguridad: desarrollo de inhibidores</p> <p>Estudio 2: eficacia como en el estudio 1</p> <p>Eficacia en cirugía: pérdida de sangre y necesidad de trasfusiones</p> <p>Seguridad: como en estudio 1</p>	<p>Eficacia: 86,7% de los 490 sangrados se resolvieron con ≤ 2 infusiones Respuesta a la 1ª infusión: 86% Excelente-Buena 24% sin hemorragias 49% sin sangrado espontáneo durante la profilaxis $\leq 0,2\%$ Respuesta inferior a la esperada</p> <p>Seguridad: >90% pacientes >50 exposiciones-día de BDDr-FVIII</p> <p>Estudio 1: 2 pacientes con bajo título de anticuerpos transitorios sin influir al tratamiento</p> <p>1 paciente con inhibidores de "baja respuesta" no transitorios Que se resolvió con 3 IT. 2 pacientes tuvieron recurrencia de inhibidores</p>	
		<p>rFVIII (Kogenate®)</p> <p>Evaluación farmacocinética comparando Kogenate® formulado con sucrosa vs estabilizado con albúmina</p> <p>Eficacia y seguridad de Kogenate® formulado con sucrosa</p> <p>Profilaxis 20 IU/kg 3 veces/semana</p>		<p>Eficacia: Eficacia en el sangrado, nº infusiones necesarias para detener la hemorragia</p> <p>Seguridad: Formación de inhibidores, seguridad viral y RAM</p>	<p>Eficacia: 80% de 2585 sangrados respondieron a una única infusión</p> <p>Nº infusiones/episodio de sangrado en el tratamiento domiciliario</p> <p>1 infusión: 82,6–75,0% 2 infusiones: 12,3–15,7% 3 infusiones: 2,7–2,7% 4 infusiones: 1,2–1,8% ≥ 5 infusiones: 0,8–1,0%</p>	

			seguido de la pauta habitual a demanda o de profilaxis en un período de 18-24 meses		<p>Eficacia hemostática valorada subjetivamente por el paciente :</p> <p>Excelente: 24,0–18,7%</p> <p>Buena: 59,4–62,5%</p> <p>Moderada: 15,9–17,9%</p> <p>Nula: 0,8–1,0%</p> <p>Seguridad:</p> <p>No hubo casos de seroconversión vírica ni de inhibidores</p>	
Smith et al. 2005 ⁶⁶	Estudio multicéntrico abierto postcomercialización EMEA	N=58 PTP y N=2 PNTP con hemofilia A (FVIII <5%)	rFVIII (Refacto®) Profilaxis: N=32 A demanda: N=28 Cirugía: N=7	<p>Eficacia:</p> <p>Para la profilaxis: nº de sangrados</p> <p>Para el tratamiento a demanda: Excelente-bueno-moderado-nulo</p> <p>Cirugía por el cirujano/investigador: Excelente-bueno-moderado-nulo</p> <p>Seguridad:</p> <p>Desarrollo de inhibidores RAM</p>	<p>Eficacia:</p> <p>Tratamiento profiláctico: 22% sin sangrados</p> <p>27 (93%): Excelente</p> <p>81,7% de los sangrados se resuelven con 1-2 infusiones</p> <p>2 pacientes con resultado inadecuado (1 con dosis media 19,8U/Kg 3 veces por semana comparado con la media 29,9U/Kg)</p> <p>1 paciente desarrolló inhibidores</p> <p>Tratamiento a demanda: 95,2% de los sangrados se resolvieron con 1-2 infusiones</p> <p>Eficacia hemostática global: 98,2% Excelente-Buena</p> <p>Seguridad:</p> <p>7 RAM graves</p> <p>1 (1,7%) PTP desarrollo inhibidores “alta respuesta”</p> <p>1 paciente mínimamente tratado desarrolló inhibidores “alta respuesta”</p>	3/32 profilaxis

					1 PNTP desarrolló inhibidores transitorios de "baja respuesta"	
Manco-Johnson et al. 2007 ⁶⁷	Estudio randomizado abierto multicéntrico 1998-2000	N=65 menores de 30 meses con hemofilia A grave Profilaxis (N=32) 27 completaron el estudio Tratamiento (N=33) 22 completaron el protocolo	rFVIII (Kogenate®) Profilaxis con 25U/Kg días alternos o tratamiento 40 IU/kg si hemorragia articular y 20 IU/kg a las 24h y 72h tras la 1ª dosis	Objetivo principal: Incidencia después de los 6 años de daño en hueso o cartilago detectado según un índice articular.	Eficacia: A los 6 años de edad el 55% pacientes en el brazo de tratamiento tenían las articulaciones normales vs el 93,5% en el brazo de profilaxis (p=0,02) Nº hemorragias articulares por paciente y año: 0,63±1,35 profilaxis vs 4,89±3,57 tratamiento (p<0,001) Nº total hemorragias por paciente y año: 3,27±6,24 profilaxis vs 17,69±9,25 tratamiento (p<0,001) Seguridad: 2 pacientes en el brazo de profilaxis desarrollaron inhibidores vs ningún paciente en el brazo de tratamiento	N=16
Blanchete et al. 2008 ⁶⁸	Estudio abierto prospectivo multicéntrico	N=53 Pacientes < 6 años con hemofilia A grave PTP Edad media: 3,1±1,5 años	rFVIII (Advate®) Farmacocinética, profilaxis, profilaxis modificada y tratamiento a demanda.	Farmacocinética: Semivida, recuperación in vivo Eficacia: Nº sangrados articulares anuales. Nº infusiones necesarias para detener hemorragia Eficacia hemostática evaluada por cuidador: Excelente= alivio del dolor repentino y/o clara mejoría después de 8h de la infusión Buena: como el anterior	Farmacocinética: Semivida media terminal: 9.88 ± 1.89 h Eficacia: Sangrado articular medio anual: 0 (0,0-5,8) profilaxis, 0 (0-6,1) profilaxis modificada y 14,2 (0.0-34,5) a demanda. 90% sangrados se resuelven con 1-2 infusiones Eficacia hemostática: Excelente-Buena en 93,8% Seguridad:	Todos incluidos

<p>Klukowska et al. 2011⁶⁹</p>	<p>Estudio prospectivo, abierto, no controlado, multicéntrico</p>	<p>N=39 PNTA con hemofilia moderada-severa Se excluyen los pacientes con inhibidores</p>	<p>pFVIII (Octanate®) Profilaxis, tratamiento a demanda y cirugía. Seguimiento: 100 días – 5 años Se realiza el test de inhibidores c/3-4 días (hasta el día-20), c/10 días (hasta el 100) y posteriormente c/3 meses</p>	<p>pero posiblemente requiera >1 infusión Seguridad: Desarrollo de inhibidores y Ac (IgG) a células de hámster chino Eficacia hemostática Seguridad: desarrollo de inhibidores</p>	<p>No FVIII inhibidores No evidencias de respuesta alérgica o hipersensibilidad</p> <p>1470 episodios hemorrágicos (85,7% menores y 1,6% severas) 78 procedimientos quirúrgicos 2801 infusiones (media: 95 /pac) 81,5% de los episodios de sangrado se resolvieron con 1 infusión Eficacia hemostática: Excelente en 99,8% Dosis media: Profilaxis: 28,5 UI/Kg A demanda: 30 UI/Kg Cirugía: 63,3 UI/Kg Seguridad: En el tratamiento a demanda: 5,1% inhibidores clínicamente relevantes 5,1% inhibidores transitorios No se observaron inhibidores en profilaxis</p>	<p>-</p>
<p>Klukowska et al. 2011⁷⁰</p>	<p>Prospectivo, abierto y no controlados de 5 estudios F-II y F-III (1999-2007)</p>	<p>N=81 PTP Hemofilia severa Excluyen:</p>	<p>pFVIII (Wilate®) Profilaxis y a demanda</p>	<p>Estudio-1: Eficacia hemostática en pacientes sometidos a cirugía mayor Estudio-2:</p>	<p>1495 episodios de sangrado 96,7% Excelente-Buena Dosis media: 30 IU/kg Cirugía: 25 procedimientos quirúrgicos</p>	<p>-</p>

<p>Courter et al 2001⁵⁹</p>	<p>Prospectivo, abierto, no controlado</p>	<p>pacientes con historial previo de inhibidores, insuficiencia renal o hepática severa y enfermedad infecciosa</p> <p>N=113 PTP Hemofilia severa</p>	<p>rFVIII (Refacto®) Profilaxis A demanda Seguimiento inicial de 12 meses (extensible a 5 años)</p>	<p>farmacocinética Estudios 3-5: Seguridad</p>	<p>Dosis media: 37,8 IU/kg/infusión Eficacia global: Excelente-Buena Tolerabilidad global: buena</p>	<p>-</p>
<p>Gringeri et al 2004⁷¹</p>	<p>Prospectivo, abierto, no controlado</p>	<p>Fase prospectiva: N= 25 Retrospectiva: N=94</p> <p>PTP con Hemofilia severa Seguimiento de 6 meses</p>	<p>rFVIII (Refacto®) A demanda y profilaxis en pacientes que cambian a este factor Seguimiento mínimo: 50 días Test de inhibidores: c/3 meses</p>	<p>Eficacia Seguridad: desarrollo de inhibidores</p>	<p>Seguridad: 1 Paciente desarrolló inhibidores</p> <p>Prospectivo: 362 episodios hemorrágicos controlados con 1-2 infusiones 95% Eficacia Excelente-buena Seguridad: 1 paciente previamente tratado con pFVIII tuvo inhibidores de "alta respuesta" a los 5 días de exposición</p> <p>Retrospectivo: 1 paciente de alto riesgo (exposición previa hacia 3 días a otro rFVIII) desarrolló inhibidores</p>	<p>-</p>

ANEXO-4: Resultados de los estudios de evaluación de eficacia y seguridad del FIX en hemofilia B en profilaxis, cirugía y tratamiento a demanda⁷³⁻⁷⁷.

Referencia	Diseño	Población	Intervención: Factor de coagulación, dosis y régimen posológico	Medidas	Resultados	Pacientes retirados - analizados
Shapiro et al. 1996 ⁷³	Estudio observacional prospectivo	N=32 Pacientes con Hemofilia B moderada, severa y leve de 2 estudios N=24 tratamiento a demanda Edad= 2-9 años (media=1.5) N=8 cirugía (13 procedimientos quirúrgicos) Hemofilia B moderada Edad media: 20,8 años (22-53)	rFIX (Mononine®) A demanda: 1-30 días exposición Dosis media: 58,1 IU/kg (29,4–103,1) Cirugía: Dosis media: 46,3 IU/kg (20,9–62,4) Nº infusions: 12,4 (5–17)	A demanda: seguridad Cirugía: hemostasia (escala 5 grados: 1 excelente hasta 5 sangrado severo)	A demanda: seguridad Excelente Cirugía: Excelente en todas las intervenciones quirúrgicas	
Roth et al. 2001 ⁷⁴	Multicéntrico, observacional, prospectivo	N=57 PTP con hemofilia B severa o moderada Edad media: 23 (4-56) años	rFIX (Benefix®) Farmacocinética A demanda, profilaxis y cirugía	Eficacia: A demanda: eficacia hemostática (Excelente, buena, moderada o nula) Profilaxis: puntuación c/3 meses (Excelente, efectivo o inadecuado) Cirugía: estimación pérdida sangre, escala de 4 puntos	Semivida: 19,3h (11-36) A demanda: 80,9% sangrados controlados con 1 infusión 90,9% respuesta al tratamiento Excelente-Buena Profilaxis 2ª: dosis media 40,3 IU/kg (13–78 IU/kg) 2–3 veces por semana 93% puntuación excelente o efectiva Cirugía: 27 cirugías en 20 pacientes	1 paciente antes del tratamiento 5 pacientes por causas personales 50 pacientes completan el estudio

<p>Shapiro et al. 2005⁷⁵</p>	<p>Estudio multicéntrico, abierto de cohorte simple</p>	<p>N=63 PNTP con hemofilia severa y moderada (FIX 1-3%) Edad: 1 mes a 14 años</p>	<p>rFIX (Benefix®) Duración media de tratamiento: 37 meses (4-64) Farmacocinética FIX 50 IU/kg A demanda o profilaxis a discreción durante 2 años o 100 días de exposición</p>	<p>Eficacia en el control del sangrado y prevención por el paciente, cuidador o investigador Escala 4 puntos: Buena, Excelente, Moderada, nula Cirugía (la misma escala evaluada por el cirujano e investigador) Profilaxis evaluado por el investigador (índice evaluado c/3 meses): Excelente-efectivo-inadecuado</p>	<p>98% Hemostasia Excelente-Buena Seguridad: 1 paciente desarrolló inhibidores de "baja respuesta" 5 032 infusiones 748/997 (75%) de los sangrados tratados a demanda resueltos con 1 infusión 938/997 (94,1%): Excelente-Buena respuesta 1% sin respuesta Profilaxis: N=32 24 pacientes recibieron FIX ≥ 2 veces por semana (dosis media de infusión $72,5 \pm 37,1$ IU/kg); Duración media: $13,4 \pm 8,2$ meses (1-25) 157/172 (91,3%) Excelente 11/172 (6,4%) Efectivo 3/172 Inadecuada Cirugía: 58 pacientes, 30 intervenciones quirúrgicas 29/30 hemostasia Excelente-Buena Seguridad: 22 RAM 5 Reacciones alérgicas (2 de ellas con inhibidores)</p>	<p>4 pacientes no fueron tratados 23 no completaron el estudio</p>
<p>Klukowska et al 2008⁷⁶</p>	<p>Estudio Fase III, multicéntrico y no randomizado</p>	<p>N= 25 con hemofilia severa PNTP ó exposición FIX < 50 días</p>	<p>pFIX (Octanine®) Tratamiento a demanda, profilaxis ó cirugía</p>	<p>Eficacia: Eficacia hemostásica Seguridad: Objetivo 1º: evaluar inmunogenicidad</p>	<p>1684 infusiones 499 hemorragias (67,3% menores, 29,8% moderadas y 2,8% severas). Eficacia hemostática excelente</p>	

<p>Lissitchkov et al 2010⁷⁷</p>	<p>Estudio multicéntrico, abierto</p>	<p>Edad: < 6 años</p>	<p>Seguimiento: 12-24 meses Monitorización inhibidores: PNTP: inicio, cada 2-4 días hasta día 20 y después cada 10 días < 50 días exposición: mínimo inicial y final trat</p>	<p>Objetivo 2º: seguridad viral y tolerabilidad</p>	<p>96,9% hemorragias. Sangrados resueltos: 8%: 1 día 15%: 2 días 3%: 3 días 1%: 4 días Seguridad: No inhibidores ni efectos tromboembólicos 97 RAM: 13 severas. 3 casos de seroconversión parvovirus B19 asintomáticos</p>	<p>los son (sin pérdidas)</p>
	<p>N= 25 PTP hemofilia severa 40% niños y adolescentes (12-17 años)</p>	<p>pFIX (FIX Grifols®) A demanda y profilaxis (20-40UI/kg c/3-4 días) al menos 1 año</p>	<p>Eficacia: Grado de control hemostasia a largo plazo Seguridad: Tolerancia, inmunogenicidad, trombogenicidad y seguridad viral</p>	<p>961 infusiones (31% profilaxis y 69% a demanda) 5 episodios hemorrágicos mayores en 2 pacientes 96% eficacia hemostática: Excelente-Buena (evaluada por investigador) Seguridad: No reacciones alérgicas ni eventos trombóticos No se detectaron inhibidores No seroconversiones</p>	<p>Todos los pacientes evaluados (sin pérdidas)</p>	

ANEXO-5: Resultados de los estudios de los agentes by-pass en profilaxis, cirugía y tratamiento a demanda de los pacientes hemofílicos con inhibidores^{10,78-82}.

Referencia	Diseño	Población	Intervención: Factor de coagulación, dosis y régimen posológico	Resultados
Lorio A et al 2010 ¹⁰	Meta-análisis de ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria y cuasialeatoria	N= 2 estudios N= 69 pacientes Niños y adultos con hemofilia A ó B de cualquier gravedad	rFVIIa vs CCPa Dosis de rFVIIa: 270 µg/kg Dosis de CCPa: 75-100 IU/kg Variable principal: Desaparición temprana de la hemorragia medida por: - cambios en cualquier escala objetiva ó subjetiva del dolor y movilidad - volumen hematoma evaluado radiológicamente en las primeras 48 h	No es posible considerar que un tratamiento sea más efectivo ó más seguro que el otro. Tanto el rFVIIa como el CCPa pueden usarse para tratar la hemorragia en pacientes hemofílicos y con inhibidores
Rodríguez-Merchán et al 2004 ⁷⁸	Estudio observacional retrospectivo multicéntrico	N=51 Edad media: 22,5 años (5-40)	108 procedimientos quirúrgicos (88 radiosinoviortesis y 20 cirugías mayores) Dosis sinoviortesis: rFVIIa 150µg/kg x 4 dosis a intervalos de 2h CCPa 100 IU/kg antes y tras 6h, seguido por 50 IU/kg/12h	90% de los procedimientos el efecto fue bueno o aceptable 3 (15%) de las cirugías mayores presentaron sangrados postoperatorio que requirieron de nueva cirugía
Quintana-Molina et al 2004 ⁷⁹	Estudio observacional retrospectivo	64 procedimientos quirúrgicos (10 mayores y 54	40 procedimientos quirúrgicos: rFVIIa (N=18) CCPa (N=32)	1 complicación hemorrágica en un procedimiento menor con CCPa 1 complicación hemorrágica en cirugía mayor y 3 en menor con rFVIIa

		menores) en 48 pacientes con inhibidores Edad: 2-53 años	Dosis de CCPa: 100 IU/kg seguido de 50 IU/kg a las 6h, seguido por 50 IU/kg/12h Dosis de rFVIIa: 90-201 µg/kg seguido por 90-150 µg/Kg cada 2h junto con antifibrinolíticos	Ambos agentes by-pass son efectivos en muchos casos para alcanzar la hemostasia durante la cirugía.
Astermark et al 2007 ⁸⁰	Estudio prospectivo multicéntrico, abierto randomizado, cruzado, de equivalencia	N=48 pacientes con inhibidores Edad media: 27,5 (8-55) años	2 hemorragias articulares/paciente tratadas con rFVIIa: a) rFVIIa: 2 dosis de 90-120 µg/kg cada 2h b) CCPa: 1 dosis de 75-100 IU/kg Variable principal: eficacia hemostática a las 6 horas. Período de seguimiento/hemorragia: 48 h	Eficacia hemostática a las 6h: 80,9% CCPa vs 78,7% rFVIIa Eficacia hemostática a las 48h: 97,6% CCPa vs 85,4% rFVIIa Porcentaje de hemorragias que ceden a las 6 h: 76,1% CCPa vs 65,2% rFVIIa
Young et al 2008 ⁸¹	Estudio randomizado, multicéntrico, cruzado, doble ciego	N=21 Edad media: 19,5 años (1-54)	Dosis de rFVIIa: 3 dosis de 90 µg/kg ó 1 dosis de 270 µg/kg Dosis de CCPa: 1 dosis de 75 IU/kg	Resultado medido de acuerdo a la necesidad de medicación de rescate y de la escala de puntuación global de la evaluación (GAS) Mayor medicación de rescate para CCPa (36,4%) vs rFVIIa 270 µg/kg x 1 dosis (8,3%), pero no para rFVIIa 90 µg/kg x 3 dosis (9,1%) (p<0,001) No diferencias significativas para GAS (27,3% vs 37,5% vs 54,5%)

<p>Zhou ZY et al 2012⁸²</p>	<p>Meta-análisis de estudios randomizados comparativos y estudios observacionales</p>	<p>N=19 estudios</p>	<p>Dosis de rFVIIa: 90 µg/kg ó 270 µg/kg</p> <p>Dosis de CCPa: 50-100 IU/kg</p> <p>Variable principal: eficacia hemostática a intervalos entre 2-72 horas de la infusión inicial (8-12, 18-27, 36-72).</p>	<p>2392 episodios hemorrágicos (1076 tratados con CCPa y 1316 con rFVIIa).</p> <p>Eficacia hemostática global: 80,8% CCPa vs 68,4% rFVIIa</p> <p>Eficacia hemostática a las 8-12 h: 49,2% CCPa vs 66,6% rFVIIa</p> <p>Eficacia hemostática a las 18-27 h: 70,2% CCPa vs 70,7% rFVIIa</p> <p>Eficacia hemostática a las 36-72 h : 90,9% CCPa vs 77,7% rFVIIa</p>
---	---	----------------------	--	---

11) BIBLIOGRAFIA:

- 1) Aznar JA, Moret A, Abad-Franch L, Cid A, Haya S. Derivados plasmáticos versus productos recombinantes en el tratamiento de la hemofilia A: ¿tema resuelto?. Haematologica.2010;95 (Extra 1): 14-22.
- 2) Directrices para el tratamiento de la hemofilia. Federación Mundial de Hemofilia. 2005. Disponible en www.wfh.org (Consultado marzo 2012).
- 3) Aznar JA, Lucía F, Abad-Franch L, Jiménez-Yuste V, Pérez S, Batlle J et al. Haemophilia in Spain. Haemophilia 2009;15:665-75.
- 4) Lucía Cuesta JF. Recomendaciones para la profilaxis en hemofilia. (Acceso marzo 2012). Disponible en: http://www.seth.es/grupos/guias_y_recomendaciones/files/guia-profilaxis-hemofilia-dr-f_lucia.pdf
- 5) Santagostino E, Mancuso ME. Prevention of arthropathy in haemophilia: prophylaxis. Haemophilia 2008;14 Suppl 6:16-9.
- 6) Álvarez Roman MT, Jiménez Yuste V, Quintana Molina M, Hernández Navarro F. Factor VIII deficiency. Haematologica.2008;93 (Supl 7): 31-3.
- 7) Aguilar Franco C. At-home management. Importance of early therapy. Haematologica. 2010; 95(Supl 13):10-4.
- 8) Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe haemophilia. N Engl J Med 2007;357:535-44.
- 9) Dobón Rebollo M, Lucía Cuesta JF. Primary and secondary prophylaxis with recombinant concentrates in hemophilia. Haematologica.2006;91 (Extra 5): 42-52.
- 10) Lorio A, Matino D, D'Amico R, Makris M. Concentrado de factor VIIa recombinante versus concentrados derivados de plasma para el tratamiento de hemorragias agudas en pacientes con hemofilia e inhibidores (Revision Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 8. Art. No.: CD004449. DOI: 10.1002/14651858.CD004449.
- 11) Bernal C, Jódar R, Bruno Montoro J. Hemoderivados: actualización. En: formación continuada para farmacéuticos de hospital. Tomo 4. Capítulo 3. Barcelona: Fundación Promoción Médica. p. 61-92.
- 12) Sedano Balbás C, Pérez Montes R, Walias Ribera D. Recombinant factors VIII and IX: safety and efficacy. Haematologica 2006;91(Extra1):20-5.
- 13) Batlle JF, Villar A, Liras A, Altisent C, Brito D, Alonso C et al. Consensus opinion for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain. Blood Coagul Fibrinolysis 2008;19:333-40.
- 14) Beriate P. Ficha técnica del producto. Consultado en Marzo 2012.
- 15) Octanate. Ficha técnica del producto. Consultado en Marzo 2012.
- 16) Haemate P. Ficha técnica del producto. Consultado en Marzo 2012.
- 17) Fandhi. Ficha técnica del producto. Consultado en Marzo 2012.
- 18) Wilate. Ficha técnica del producto. Consultado en Marzo 2012.
- 19) Helixate Nexgen. Ficha técnica del producto. Consultado en Marzo 2012.
- 20) Kogenate. Ficha técnica del producto. Consultado en Marzo 2012.
- 21) Refacto AF. Ficha técnica del producto. Consultado en Marzo 2012.
- 22) Advate. Ficha técnica del producto. Consultado en Marzo 2012.
- 23) Mononine. Ficha técnica del producto. Consultado en Marzo 2012.
- 24) Octanine. Ficha técnica del producto. Consultado en Marzo 2012.
- 25) Factor IX Grifols. Ficha técnica del producto. Consultado en Marzo 2012.
- 26) Inmunine Stim Plus. Ficha técnica del producto. Consultado en Marzo 2012.
- 27) Benefix. Ficha técnica del producto. Consultado en Marzo 2012.
- 28) Feiba. Ficha técnica del producto. Consultado en Marzo 2012.
- 29) Novoseven. Ficha técnica del producto. Consultado en Marzo 2012.

- 30) Khoriaty R, Taher A, Inati A, Lee C. A comparison between prophylaxis and on demand treatment for severe haemophilia. Clin Lab Haematol 2005; 27 (5): 320-3.
- 31) Berntorp E. Prophylactic therapy for haemophilia: early experience. Haemophilia 2003; 9 (Suppl 1): 5-9;discusión.
- 32) Donadel-Claeyssens S. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). Haemophilia 2006; 12:124-7.
- 33) Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 2007; 357: 535-44.
- 34) Manco-Johnson MJ, Blanchette VS. North American prophylaxis studies for persons with severe haemophilia: background, rationale and design. Haemophilia 2003;9 (Suppl 1):44-8;discussion 9.
- 35) Gringeri A. Prospective controlled studies on prophylaxis: an Italian approach. Haemophilia 2003;9 (Suppl 1):38-42;discussion 3.
- 36) Jiménez Yuste V, Alvarez MT, Martín Salces M, Rivas I, Fernández I, Butta N. Prophylaxis in children and adolescents. Haematologica.2011;96 (Suppl 2): 36-8.
- 37) Lucía Cuesta JF. Prophylaxis in haemophilia. Starting age and protocols. Influence and/or prevention of inhibitor development. Haematologica.2010;95 (Suppl 13): 15-17.
- 38) Donadel-Claeyssens S. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). Haemophilia 2006; 12: 124-7.
- 39) MASAC NHF. Recommendation concerning prophylaxis (regular administration of clotting factor concentrate to prevent bleeding). 2006; 170.
- 40) Pipe SW, Valentino LA. Optimizing outcomes for patients with severe haemophilia A. Haemophilia 2007; 13 Suppl 4: 1-16; quiz 3 p following
- 41) Kasper CK. Diagnóstico y tratamiento de inhibidores de los factores VIII y IX. Federación Mundial de Hemofilia. 2004. Disponible en www.wfh.org (Consultado marzo 2012).
- 42) Villar A, Alonso C, Altisent C, Aznar JA, Batlle J, Bermejo N et al. Recomendaciones sobre Inmunotolerancia en Hemofilia. 2010. Real Fundación Victoria Eugenia y Federación Española de Hemofilia.
- 43) Haya S, Quintana M, Aznar JA, Jiménez V, López MF, Altisent C et al. Inhibitors in haemophilia. Haematologica.2007;92 (Suppl 2): 5-9.
- 44) Altisent C. Inhibitor development risk. Influence of the type of concentrate. Potential risk with product change. Haematologica.2010;95 (Suppl 13): 25-31.
- 45) Farrugia A. Guía para evaluación de concentrados de factores de coagulación. Federación mundial de hemofilia. 2008. Disponible en www.wfh.org. (Consultado marzo 2012).
- 46) European Medicines Agency. Assessing the efficacy and safety of human plasma derived factor VIII:C and factor IX:C products in clinical trials in haemophiliacs before and after authorisation. 2009 Report No:CPMP/BPWP/198/95.
- 47) European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. 2009. Report No:CHMP/BPWP/144552/2009.
- 48) European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products. Report No:CHMP/BPWP/144533/2009.
- 49) Shapiro AD, Korth-Bradley J, Poon MC. Use of pharmacokinetics in the coagulation factor treatment of patients with haemophilia. Haemophilia. 2005;11: 571-82.
- 50) Reverter Calatayud JC. Importance of recombinant concentrates in standardizing determination of the coagulant activity of factors VIII and IX. Haematologica. 2006;91(Extra 5):62-62.
- 51) Di Paola J, Smith MP, Klamroth R, Mannucci PM, Kollmer C, Feingold J et al. Refacto® and Advate®: a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacocokinetics study in subjects with haemophilia A. Haemophilia.2007;13:124-30.

- 52) Collins PW, Fisher K, Morfina M, Blanchette VS, Björkman S. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2011;17:2-10.
- 53) Björkman S. A commentary on the differences in pharmacokinetics between recombinant and plasma-derived factor IX and their implications for dosing. *Haemophilia*. 2011;17:179-84.
- 54) Björkman S, Ahlén V. Population pharmacokinetics of plasma-derived factor IX in adult patients with haemophilia B: implications for dosing in prophylaxis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;27:
- 55) Ewenstein BM, Heinrich J, Shapiro AD, Hofstra TC, Leissing CA, Seremetis SV et al. Pharmacokinetics analysis of plasma-derived and recombinant FIX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B. *Transfusion*. 2002;42:190-7.
- 56) Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease. Systematic Review Swedish Council on Health Technology Assessment. 2011
- 57) Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328:453:9.
- 58) Aygoren-Pursun E, Scharrer I. A multicenter pharmacosurveillance study for the evaluation of the efficacy and safety of recombinant factor VIII in the treatment of patients with hemophilia A. German Kogenate Study Group. *Thromb Haemost*. 1997;78:1352-6.
- 59) Courter SG, Bedrosian CL. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously treated patients. *Semin Hematol* 2001;38(2 Suppl 4):44-51.
- 60) Yoshioka A, Fukutake K, Takamatsu J, Shirahata A. Kogenate Post-Marketing Surveillance Study G. Clinical evaluation of a recombinant factor VIII preparation (Kogenate) in previously untreated patients with hemophilia A. *Int J Hematol*. 2003;78:467-74.
- 61) Lusher JM, Lee JM, Kessler CM, Bedrosian CL. Refacto phase III study group. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe hemophilia A. *Haemophilia* 2003;9(1):38-49.
- 62) Lusher JM, Abildgaard C, Arkin S, Mannucci PM, Zimmermann R, Schwartz I et al. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor in the treatment of previously untreated patients with hemophilia A: final report on a hallmark clinical investigation. *J Thromb Haemost*. 2004;2:574-83.
- 63) Tarantino MD, Collins PW, Hay CR et al. RAHF-PFM Clinical Study Group. Clinical evaluation of an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2004;10(5):428-37.
- 64) Recht M, Nemes L, Matysiak M, Manco-Johnson M, Lusher J, Smith M et al. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDr-FVIII) for treatment of hemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 2009;15:869-80.
- 65) Abshire TC, Brackmann HH, Sultan Y et al. Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy. *Thromb Haemost* 2000,83(6):811-6
- 66) Smith MP, Giangrande P, Pollman H, Littlewood R, Kollmer C, Feingold J. A postmarketing surveillance study of the safety and efficacy of Refacto (St Louis-derived active substance) in patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2005;11:444-51.
- 67) Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007;357:535-44.

- 68) Blanchette VS, Shapiro AD; Liesner RJ, Hernandez F, Warn I, Schroth PC et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost.* 2008;6:1319-26.
- 69) Klukowska A, Komrska V, Cansen M, Laguna P. Low incident of factor VIII inhibitors in previously untreated patients during prophylaxis, on-demand treatment and surgical procedures, with Octanate®: interim report from an ongoing prospective clinical study. *Haemophilia* 2011;17(3):399-406.
- 70) Klukowska A, Windyga J, Batorova A. Clinical efficacy of a novel VWF-containing FVIII concentrate, Wilate®, in the prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously treated haemophilia A patients. *Thromb Res* 2011;127(3):247-53.
- 71) Gringeri A, Tagliaferri A, Tagariello G, Morfina M, Santagostino M, Mannucci E. The ReFacto-AICE Study Group. Efficacy and inhibitor development in previously treated patients with hemophilia A switched to a B domain-deleted recombinant factor VIII. *Br J Haematol* 2004;126(3):398-404.
- 72) Ananyeva N, Khrenov A, Darr F, Summers R, Sarafanov A, Saenko E. Treating haemophilia A with recombinant blood factors: a comparison. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(5):1061-1070.
- 73) Shapiro AD, Ragni MV, Lusher JM, Culbert S, Koerper MA, Bergman GE et al. Safety and efficacy of monoclonal antibody purified factor IX concentrate in previously untreated patients with hemophilia B. *Thromb Haemost.* 1996;75:30-5.
- 74) Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood* 2001;98(13):3600-6.
- 75) Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, Pasi KJ, Heisel MA; Blanchette VS et al, The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood.* 2005;105:518-25.
- 76) Klukowska A, Laguna P, Svirin P, Shiller E, Vdovin V. Efficacy and safety of Octanine® in children with haemophilia B. *Haemophilia.*2008;14(3):531-8.
- 77) Lissitchkov T, Matysiak M, Zawilska K, Gercheva L. Antonov A, Montañes M et al. A open clinical study assessing the efficacy and safety of factor IX Grifols®, a high-purity Factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2010;16:240-6.
- 78) Rodriguez-Merchan EC; Wiedel J, Wallny T, Caviglia H, Hvid I, Berntorp E et al. Elective orthopedic surgery for hemophilia patients with inhibitors: New opportunities. *Semin Hematol.* 2004;41:109-16.
- 79) Quintana M, Martinez F, Gonzalez E, Romero J, Villar A, Jiménez V et al. Surgery in haemophilic patients with inhibitor: 20 years of experience. *Haemophilia.* 2004;10 (Suppl 2):30-40.
- 80) Astermak J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA Novoseven comparative (FENOC) study. *Blood.*2007;109:546-51.
- 81) Young G, Shafer FE, Rojas P, Seremetis S. Single 270 microg Kg(-1)-dose rFVIIa vs. standard 90 microg Kg (-1)-dose rFVIIa and APCC for home treatment of joint bleeds in haemophilia patients with inhibitors: a randomized comparison. *Haemophilia.* 2008;14:287-94.
- 82) Zhou ZY, Hay JW. Efficacy of bypassing agents in patients with hemophilia and inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther.* 2012;34(2):434-45.
- 83) Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciano M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012 ;81(1):82-93.
- 84) Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M et al. Rate of inhibitor development in previously untreated haemophilia A patients treated

with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010;8:1256-65.

85) Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Richey N. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia*. 2011;17:494-9.

86) Berntorp E, Keeling D, Makris M, Tagliaferri A, Male C, Mauser-Bunschoten EP. A prospective registry of European haemophilia patients receiving nonacog alfa, recombinant human factor IX, for usual use. *Haemophilia* 2011;1-7.

87) Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2008;14:671-84

88) Escobar MA. Health economics in haemophilia: a review from the clinician's perspective. *Haemophilia* 2010;12(Suppl 3):29-34.

89) Miners AH, Sabin CA, Tolley KH. A cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals for severe haemophilia. *Pharmacoeconomics* 2002;20:759-74.

90) Miners A. Revisiting the cost-effectiveness of primary prophylaxis with clotting factor for the treatment of severe haemophilia A. *Haemophilia* 2009;15:881-7.

91) Colombo GL, Di Matteo S, Mancuso ME, Santagostino E. Cost-utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia A. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2011;3:55-61

12) AUTORES:

Autores:

- Rebeca Aldaz Francés. F.E.A. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
- Milagro Hernández Sansalvador. Jefe de Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
- Élide Vila Torres. F.E.A. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Ciudad Real
- Carmen Encinas Barrios. Jefe Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Ciudad Real

Revisores:

- Inmaculada Tallón Ruíz. F.E.A. Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Ciudad Real.
- Belén Hernández Ruíz. Jefe de Servicio de Hematología. Hospital General Universitario de Ciudad Real