



**PERÚ**

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N.º 048-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018**

**SEGURIDAD DEL CONCENTRADO DE FACTOR VIII DERIVADO DE  
PLASMA DE ALTA PUREZA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE  
HEMOFILIA A**



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

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

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

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Diciembre, 2018*



## EQUIPO REDACTOR:



1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.
5. Celina Herrera Cunti - Médico Hematóloga, Hospital Nacional Guillermo Almenara - EsSalud.



## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - EsSalud

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Seguridad del concentrado de factor VIII derivado de plasma de alta pureza en pacientes con diagnóstico de hemofilia A. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 048-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018



## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FDA	Agencia Reguladora de Medicamentos de Estados Unidos
FMH	Federación Mundial de Hemofilia
FVIII	Factor VIII
GPC	Guía de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
UKHCDO	Organización de Doctores del Centro de Hemofilia del Reino Unido
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
vECJ	Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana





## CONTENIDO



<b>I. RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>5</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
A. ANTECEDENTES .....	8
B. ASPECTOS GENERALES .....	9
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FACTOR VIII .....	13
<b>III. METODOLOGÍA .....</b>	<b>15</b>
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	15
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	16
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	18
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	19
i. DOCUMENTOS TÉCNICOS .....	19
ii. ENSAYOS CLÍNICOS .....	21
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>28</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>33</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>34</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>35</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO



- En el año 2015, el IETSI modificó la descripción contenida en el Petitorio Farmacológico de EsSalud del producto concentrado de factor VIII 250 UI con el fin último de asegurar el uso en la institución de un producto farmacéutico que cumpla con los estándares de calidad mínimos necesarios para el beneficio de los pacientes con hemofilia A. La modificación, vigente en la actualidad, consideró la doble inactivación viral y la alta pureza del producto (contar con al menos 50 unidades/mg de proteína). Dicha modificación estuvo basada en la evidencia científica disponible a nivel internacional y un consenso clínico con médicos especialistas de la institución.
- Los productos de factor VIII (FVIII) se utilizan para tratar la hemofilia A. Estos pueden derivarse del plasma humano procesado o pueden ser producidos a partir de líneas celulares diseñadas para expresar grandes cantidades de FVIII (también llamado FVIII recombinante).
- Durante el proceso de fabricación de productos derivados de plasma, existen dos tipos de procesos de reducción vírica: la inactivación (muerte del virus) y la eliminación del virus mediante la purificación de la proteína. Los procedimientos de eliminación vírica son los que han tenido el mayor impacto en la mejora de la seguridad de los productos para el tratamiento de la hemofilia.
- El grado de pureza de un determinado concentrado de FVIII se determina por la actividad específica en unidades del componente activo (factor de coagulación) por miligramos de proteínas totales. La Farmacopea Europea establece la actividad específica en UI de FVIII por miligramos de proteína total antes de la adición de una proteína estabilizadora. La actividad específica se puede obtener del protocolo de análisis del producto si lo contiene expresamente. Si el protocolo de análisis no consigna la prueba de actividad específica, el resultado se obtiene de la división de la prueba de potencia de factor VIII (expresado en UI/ml) entre la prueba de proteínas totales (expresado en g/L), ambas establecidas por la Farmacopea Europea.
- Dado que dentro de las funciones del IETSI, se encuentra la actualización del Petitorio Farmacológico de EsSalud y considerando la solicitud del CEABE con respecto a la revisión de la descripción técnica de la pureza del producto concentrado factor VIII, el presente dictamen tuvo como objetivo actualizar la evidencia científica disponible hasta la fecha sobre la seguridad del concentrado de FVIII derivado de plasma de alta pureza (actividad específica de al menos 50 unidades/mg de proteína total) versus el concentrado de FVIII



derivado de plasma de menor pureza (actividad específica menor a 50 unidades/mg de proteína total) para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hemofilia A, en términos de desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII, riesgo de infecciones, entre otros eventos adversos. La evaluación se basó en la seguridad de los productos ya que no se encontraron estudios comparativos en términos de eficacia clínica.



- La evidencia disponible a diciembre del 2018 incluye dos documentos técnicos para la selección de productos terapéuticos para el tratamiento de la hemofilia elaboradas por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) y La Organización de Doctores del Centro de Hemofilia del Reino Unido (UKHCDO, por sus siglas en inglés); y tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaron el desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII en pacientes hemofílicos (Peerlinck et al. 1993) o los efectos en el sistema inmune en pacientes hemofílicos con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (Seremetis et al. 1993; de Biasi et al. 1991).



- Con respecto a los documentos técnicos, ambas organizaciones internacionales sugieren que se tenga en cuenta el nivel de pureza al evaluar la seguridad de los concentrados de FVIII, recomendando la selección de productos de alta pureza. Específicamente, la FMH es clara al manifestar que existe una relación entre el grado de pureza del concentrado y el riesgo de infección viral, resaltando que los productos de alta pureza representan un menor riesgo de infección. Al respecto mencionan que cuanto más se purifica el producto, mayor es el nivel de eliminación de los contaminantes proteicos del plasma y menor es el riesgo de transmisión de agentes infecciosos.
- Es importante mencionar que, si bien a la fecha no ha habido casos de transmisión de priones a través de infusiones de concentrados de factores de coagulación derivados de plasma, tanto la FMH como la UKHCDO sostienen que en la actualidad todavía existe un riesgo teórico de transmisión de priones, que son proteínas con características patógenas e infecciosas, responsables de enfermedades neurológicas degenerativas como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
- Los tres ECA incluidos en el presente dictamen reportaron resultados a favor del uso de concentrados de FVIII derivados de plasma de alta pureza en comparación con los concentrados de menor pureza (<50 UI/mg proteína total). Peerlinck et al., reportaron una mayor incidencia de anticuerpos inhibidores de FVIII con el uso de un concentrado de FVIII derivado de plasma de menor pureza en comparación a un concentrado derivado de plasma de alta pureza, con un periodo de seguimiento de 18 meses. Dichos hallazgos sugieren la



posibilidad de que los procesos de fabricación de los concentrados de menor pureza puedan generar cambios moleculares y neoantigenicidad, o el desarrollo de nuevos epitopos, en la molécula de FVIII.



- Tanto Seremetis et al., como De Biasi et al., reportaron una disminución progresiva en el recuento de linfocitos T CD4 con el uso de productos de FVIII derivados de plasma de menor pureza en comparación a un recuento estable con el uso de productos derivados de plasma de alta pureza (diferencia estadísticamente significativa para ambos estudios), con un periodo de seguimiento de 24 a 36 meses. Al respecto, De Biasi et al., sugieren que los concentrados de menor pureza presentan proteínas aloantigénicas contaminantes que interfieren y afectan negativamente el sistema inmune. Además, basado en evidencia de estudios in vivo e in vitro, mencionan que los concentrados de menor pureza inhiben la secreción de interleucina-2, que actúa como factor de crecimiento de los linfocitos T, e interfieren con la función fagocítica de los monocitos/macrófagos, esto es, la eliminación de determinados microorganismos y residuos celulares, lo cual puede conllevar al deterioro clínico e inmunológico en esta población específica de pacientes con hemofilia A.



- En resumen, la evidencia científica que proviene de los ECA y las recomendaciones de organizaciones internacionales especializadas en hemofilia favorecen el uso de los concentrados de FVIII derivados de plasma de alta pureza en comparación a los concentrados derivados de plasma de menor pureza, en términos de un menor riesgo de desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII, deterioro del sistema inmune (en pacientes con VIH) y transmisión de agentes infecciosos. El argumento teórico que respalda dichos hallazgos y/o recomendaciones es la relación directa entre un mayor grado de pureza y un mayor nivel de eliminación contaminantes proteicos y agentes infecciosos del plasma.
- Por lo expuesto, el IETSI mantiene su posición respecto a las características técnicas de alta pureza (contar con al menos 50 unidades/mg de proteína), descritas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para el concentrado de FVIII de 250 UI.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

En el año 2015, el IETSI recibió diferentes comunicaciones de grupos de pacientes con hemofilia y médicos especialistas en hematología de la institución que cuestionaban las características del producto farmacéutico factor VIII 250 UI que era dispensado en aquel año, ya que de acuerdo a sus opiniones dicho producto no contenía las características mínimas de calidad estándar.

En respuesta a esta situación, el IETSI llevó a cabo una evaluación técnica del concentrado de factor VIII (FVIII) incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud con la evidencia científica disponible a nivel internacional. En esta revisión, se encontró sustento técnico sólido que era consistente con los motivos expuestos por los médicos especialistas y pacientes. Con el sustento técnico basado en la evidencia científica y el consenso de las áreas usuarias (Servicios de Hematología de las Redes Asistenciales de Lima), se procedió a modificar la especificación técnica del concentrado de FVIII para asegurar el uso en la institución de un producto farmacéutico que cumpla con los estándares de calidad mínimos necesarios para el beneficio de los pacientes con hemofilia A (Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 005-IETSI-ESSALUD-2015 del 02 de octubre de 2015). Así, la descripción técnica del producto, vigente a la actualidad, señala que el concentrado de FVIII debe presentar doble inactivación viral y alta pureza (contar con al menos 50 unidades/mg de proteína).

Dado que dentro de las funciones del IETSI, se encuentra la actualización del Petitorio Farmacológico de EsSalud y considerando la solicitud de la Central de Abastecimiento de Bienes Estratégicos (CEABE) con respecto a la revisión de la descripción técnica de la pureza del producto concentrado factor VIII (Carta N° 1634-CEABE-ESSALUD-2018 de fecha 03 de Julio de 2018), el presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la evidencia científica disponible hasta la fecha sobre la seguridad del concentrado de FVIII derivado de plasma de alta pureza para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hemofilia A, según la siguiente pregunta PICO:

**Tabla 1.** Pregunta PICO consensuada con especialistas.

<b>P</b>	Paciente con diagnóstico de hemofilia A
<b>I</b>	Concentrado de FVIII derivado de plasma de alta pureza (actividad específica de al menos 50 unidades/mg de proteína total)*

C	Concentrado de FVIII derivado de plasma de menor pureza (actividad específica menor a 50 unidades/mg de proteína total)*
O	Eficacia Riesgo de infecciones Desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII Otros desenlaces de seguridad

\*El grado de pureza de un determinado concentrado de FVIII se determina por la actividad específica en unidades del componente activo (factor de coagulación) por miligramos de proteínas totales. La Farmacopea Europea establece la actividad específica en UI de FVIII por miligramos de proteína total antes de la adición de una proteína estabilizadora. La actividad específica se puede obtener del protocolo de análisis del producto si lo contiene expresamente. Si el protocolo de análisis no consigna la prueba de actividad específica, el resultado se obtiene de la división de la prueba de potencia de factor VIII (expresado en UI/ml) entre la prueba de proteínas totales (expresado en g/L), ambas establecidas por la Farmacopea Europea (Council of Europe 2016).

## B. ASPECTOS GENERALES

Los productos de FVIII se utilizan para tratar la hemofilia A (deficiencia hereditaria del FVIII). Estos pueden derivarse del plasma humano procesado o pueden ser producidos a partir de líneas celulares diseñadas para expresar grandes cantidades de FVIII (también llamado FVIII recombinante o genéticamente modificado) (UpToDate 2018).

Durante el proceso de fabricación de productos derivados de plasma, existen dos tipos de procesos de reducción vírica: la inactivación (muerte del virus) y la eliminación del virus mediante la purificación de la proteína. Los procedimientos de eliminación vírica son los que han tenido el mayor impacto en la mejora de la seguridad de los productos para el tratamiento de la hemofilia.

El UpToDate<sup>1</sup> establece que la pureza de los concentrados de FVIII derivados de plasma se refiere al porcentaje de FVIII en los concentrados en relación con otras proteínas presentes, y su clasificación se da de la siguiente manera:

- **Pureza intermedia:** estos productos generalmente contienen de 6 a 10 unidades de FVIII/mg de proteína.
- **Alta pureza:** estos productos contienen al menos 50 unidades de FVIII/mg de proteína, antes de la adición de cualquier proteína estabilizante.
- **Pureza ultra alta:** estos productos son anticuerpos monoclonales purificados por afinidad y contienen 2000-3000 unidades de FVIII/mg de proteína, antes de la

<sup>1</sup> UpToDate es un recurso de información clínica, que sigue los principios de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE). Está diseñado como recurso de apoyo para la toma de decisiones clínicas basado en evidencias médicas.

adición de cualquier proteína estabilizante. Esta concentración es similar a la pureza de los productos recombinantes (UptoDate 2018).

Por lo general, los concentrados de FVIII fabricados mediante precipitación y filtración en gel están relacionados con un menor nivel de purificación, mientras que los concentrados de FVIII fabricados mediante cromatografía de intercambio de iones o cromatografía de afinidad están relacionados con un mayor grado de pureza (Servicio de Salud de Castilla de la Mancha 2012).

Si bien los procedimientos de purificación pueden contribuir a la eliminación de virus encontrados en el plasma humano, a menudo estos incorporan procedimientos adicionales de inactivación viral (World Health Organization 2004). Hay diversos métodos de inactivación viral disponibles, entre ellos los de solvente-detergente, tratamiento con calor (por ejemplo, pasteurización, calor seco, calor por vapor), y nanofiltración. Las ventajas y limitaciones de estos métodos se describen en la tabla 2. Según la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), el método de solvente-detergente es el que tiene el mejor registro de seguridad ininterrumpido lo que constituye un argumento sólido para hacer de este método de inactivación vírica un componente obligatorio en la fabricación de dichos productos. Los métodos actuales de inactivación y/o eliminación vírica son eficaces contra virus envueltos (por ejemplo, VIH, VHB y VHC), pero menos eficaces contra virus no envueltos (por ejemplo, VHA, parvovirus B19) (Federación Mundial de Hemofilia 2018). Para los productos de pureza ultra alta, la cromatografía de afinidad con anticuerpos monoclonales proporciona un paso de purificación adicional (UptoDate 2018).

**Tabla 2.** Tratamientos de inactivación viral de concentrados de FVIII derivados de plasma

Tratamiento	Ventajas	Aspectos a considerar
<b>Solvente-Detergente</b>	Altamente eficaz contra virus envueltos Sin efecto desnaturizante en las proteínas Alta recuperación de la actividad funcional proteica	Ineficaz frente a virus no envueltos (e.g., B19 o VHA)
<b>Pasteurización (60°C durante 10h)</b>	Potencial para inactivar virus envueltos y no envueltos en lípidos, incluido el VHA	Los estabilizadores proteicos pueden proteger a los virus No inactiva al B19 Posible generación de neoantígenos

Tratamiento	Ventajas	Aspectos a considerar
<b>Calor por vapor</b>	Puede inactivar virus envueltos y no envueltos, incluido el VHA	Posible riesgo de transmisión del VHC y VHB No inactiva al B19
<b>Calor seco terminal</b>	Puede inactivar virus envueltos y no envueltos, incluido el VHA Tratamiento aplicado al envase final	No inactiva al B19 Pérdida del 10 al 20 % de actividad del factor de coagulación
<b>Nanofiltración en membranas de 15nm</b>	Eliminación de todos los virus más importantes, incluidos VHA y B19 Es posible que elimine priones Sin efecto desnaturizante en las proteínas Alta recuperación de la actividad funcional proteica	No aplicable a concentrados proteicos de alto peso molecular (sin pérdida proteica importante)
<b>Nanofiltración en membranas de 35nm</b>	Similar a las ventajas de la filtración con membranas de 15-nm. Aplicable a algunos concentrados de FVIII y FvW	No elimina completamente los virus pequeños

**Fuente:** Tabla extraída de la Guía para la evaluación de concentrados de factores de la coagulación (tercera edición) publicada por la Federación Mundial de Hemofilia, 2018 (Federación Mundial de Hemofilia 2018). VHA=virus de la hepatitis A; VHB=virus de la hepatitis B; VHC=virus de la hepatitis C; FvW=factor von Willebrand.

Todos los concentrados de factores de coagulación derivados de plasma actualmente disponibles tienen un buen historial de seguridad. La infección transmitida por transfusión fue uno de los principales problemas con estos productos antes de la introducción de los procesos de inactivación viral durante su fabricación a mediados de la década de 1980. Incluso después de este tiempo, todavía se reportaban infecciones, aunque raramente, debido a la ineficacia de ciertos pasos de inactivación viral; no obstante, estos problemas no se han identificado con productos sometidos a doble inactivación viral (Keeling, Tait, and Makris 2008). Al respecto, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), recomienda que estos dos pasos se complementen entre sí en su modo de acción, de modo que cualquier virus que sobreviva al primer paso sea inactivado/eliminado efectivamente por el segundo paso; además sostiene que al menos uno de los dos pasos debe ser efectivo contra los virus sin envoltura (European Medicines Agency 2010).



A pesar de los avances recientes en la creación de concentrados de alta pureza, aún existe incertidumbre sobre la transmisión de virus aún no identificados a través de infusiones de factores de coagulación derivados de plasma. Además, expertos internacionales en este campo argumentan que existe un riesgo teórico de transmisión de priones<sup>2</sup>, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o su nueva variante (vECJ), lo que ha llevado a los fabricantes a validar sus procesos para la posible eliminación de agentes similares a la vECJ (Brywood et al. 2006). Cabe mencionar que, si bien a la fecha no ha habido casos de vECJ transmitida por derivados de plasma, existe un reporte de infección asintomática en un paciente que recibió un concentrado de FVIII de baja pureza. En general, en cuanto más se purifica el producto, mayor es el nivel de eliminación de los contaminantes proteicos del plasma y menor el riesgo de transmisión viral o priónica (Brywood et al. 2006; Servicio de Salud de Castilla de la Mancha 2012; Federación Mundial de Hemofilia 2018).



Además, de la seguridad viral otro aspecto importante en la seguridad de los productos de FVIII es el desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII. Este es un problema serio que ocurre cuando una persona con hemofilia presenta una respuesta inmunológica al tratamiento con concentrados de FVIII, en la cual el sistema inmunológico reconoce los concentrados como proteínas extrañas, conllevando al desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII. Dichos anticuerpos (inmunoglobulinas IgG) reconocen los epítomos funcionales de la molécula FVIII y neutralizan su capacidad para detener una hemorragia de diferentes maneras: interfiriendo en las interacciones moleculares necesarias en un proceso de hemostasia normal, favoreciendo la eliminación rápida de FVIII a partir de la fabricación de complejos inmunes, o degradando directamente el FVIII. El desarrollo de anticuerpos inhibidores no sólo dificulta el control de las hemorragias de los pacientes, sino que también conduce a una disminución de la calidad de vida. También tiene importantes implicancias económicas dado el aumento en el costo del tratamiento. (Associació Catalana de l'Hemofilia 2014; Federación Mundial de Hemofilia 2018). En la actualidad, el desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII y su relación con el grado de pureza del concentrado continúa siendo un tema controversial (Brywood et al. 2006; Servicio de Salud de Castilla de la Mancha 2012; Federación Mundial de Hemofilia 2018).



Así, la presente evaluación de tecnología sanitaria tuvo como objetivo evaluar la seguridad del concentrado de FVIII derivado de plasma de alta pureza versus el concentrado de FVIII derivado de plasma de menor pureza para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hemofilia A.

<sup>2</sup> Un prion es una proteína patógena que tiene alterada su estructura terciaria. A diferencia del resto de agentes infecciosos (e.g., virus, bacterias), que contienen ácidos nucleicos, un prion está compuesto sólo por aminoácidos. Produce las encefalopatías espongiformes transmisibles, que son un grupo de enfermedades neurológicas degenerativas tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y la encefalopatía espongiforme bovina.

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FACTOR VIII

Los concentrados de FVIII son el tratamiento de elección para la hemofilia A (World Federation of Hemophilia 2012). La hemofilia A es una alteración de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo y se debe a una disminución de los niveles de FVIII que da lugar a un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o a causa de un traumatismo accidental o quirúrgico. La terapia de sustitución con FVIII aumenta los niveles plasmáticos de este factor, obteniéndose una restauración temporal de su deficiencia y una corrección de la tendencia al sangrado (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2016).

El FVIII está aprobado por la Agencia Reguladora de Medicamentos de Estados Unidos, *Food and Drug Administration* (FDA) y por la Agencia Europea de Medicamentos, *European Medicines Agency* (EMA) para la prevención y control de episodios hemorrágicos de pacientes con hemofilia A (U.S. Food and Drug Administration 2018; European Medicines Agency 2018).

En Perú, el producto farmacéutico Concentrado de FVIII está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) para su comercialización bajo las siguientes presentaciones:

**Tabla 3.** Registro Sanitario del producto de FVIII (DIGEMID - MINSA 2018)

Registro Sanitario	Nombre	Forma farmacéutica	Fecha de vencimiento
BE00195	Concentrado de FVIII tipo 8Y 250 UI	Polvo liofilizado para solución inyectable	23/12/2018
BE00768	Hemofil M 250 UI/vial	Polvo liofilizado para solución inyectable	30/11/2020
BE00785	Octanate 250UI	Polvo liofilizado para solución inyectable	17/03/2021
BE00907	Beriate 250UI	Polvo liofilizado para solución inyectable	11/06/2018*
BE0434	Optivate 250UI	Polvo para solución inyectable	12/09/2017*

\*Vigencia de registro sanitario prorrogada hasta pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria.



En la tabla 4 se describen las principales características de los productos de FVIII comercializados en el mercado peruano.

**Tabla 4.** Características técnicas de los concentrados de FVIII derivados de plasma comercializados en Perú y con registros sanitarios vigentes

Concentrado	Purificación	Pureza AE*	Inactivación viral	Estabilización
Hemofil M	Cromatografía de inmunoafinidad	>2000	Solvente/detergente	Albúmina
Beriate**	Cromatografía de intercambio iónico	270	Pasteurización + nanofiltración	Sacarosa. No contiene albúmina
Octanate**	Cromatografía de intercambio iónico Precipitación con AL(OH) <sub>3</sub>	>100	Solvente/detergente + calor seco terminal (100°C por 30min)	No contiene albúmina
Optivate**	Precipitación múltiple y cromatografía	43	Solvente/detergente + calor seco terminal (80°C por 72h)	No contiene albúmina
8Y**	Precipitación con heparina/glicerina	2.5 - 4	Calor seco terminal (80°C por 72h)	No contiene albúmina

\*Actividad específica (excluyendo albúmina) FVIII UI/mg proteína.

\*\*Contiene el factor de von Willebrand

**Fuente:** Adaptado del Registro de concentrados de coagulación (sexta edición) publicada por la Federación Mundial de Hemofilia, 2005 (World Federation of Hemophilia 2005).

El costo aproximado de un concentrado de FVIII derivado de plasma de alta pureza (Octanate, producto adquirido por EsSalud en el último año) es de S/ 243.00 por ampolla de 250 UI (Sistema SAP - EsSalud 2018). Debido a que la dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de FVIII, la localización y gravedad de la hemorragia, y la condición clínica del paciente, no fue posible estimar los costos del tratamiento anual por paciente tratado.

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre la seguridad del concentrado de FVIII derivado de plasma de alta pureza versus el concentrado de FVIII derivado de plasma de menor pureza para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hemofilia A. Se utilizó las bases de datos The Cochrane Library, Medline y el metabuscador TRIP Database, priorizándose evidencia proveniente de (revisiones sistemáticas o meta-análisis de) ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* y páginas web de organizaciones hematológicas elaboradoras de guías. Se hizo una búsqueda adicional en la página web de [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (tipo ensayos clínicos controlados aleatorizados).

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos:

- FVIII [Mesh<sup>3</sup> y término libre]
- FVIII
- Plasma-derived
- Purity
- Hemophilia A [Mesh]
- Hemophilia
- Haemophilia
- Hemofilia A [DeCS]<sup>4</sup>

<sup>3</sup> Encabezados de Temas Médicos (en inglés, MeSH es el acrónimo de *Medical Subject Headings*).

<sup>4</sup> Descriptores en Ciencias de la Salud.

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD



Inicialmente, la búsqueda bibliográfica se limitó a guías de práctica clínica (GPS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) o meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) que hayan evaluado la pregunta PICO de interés del presente dictamen.



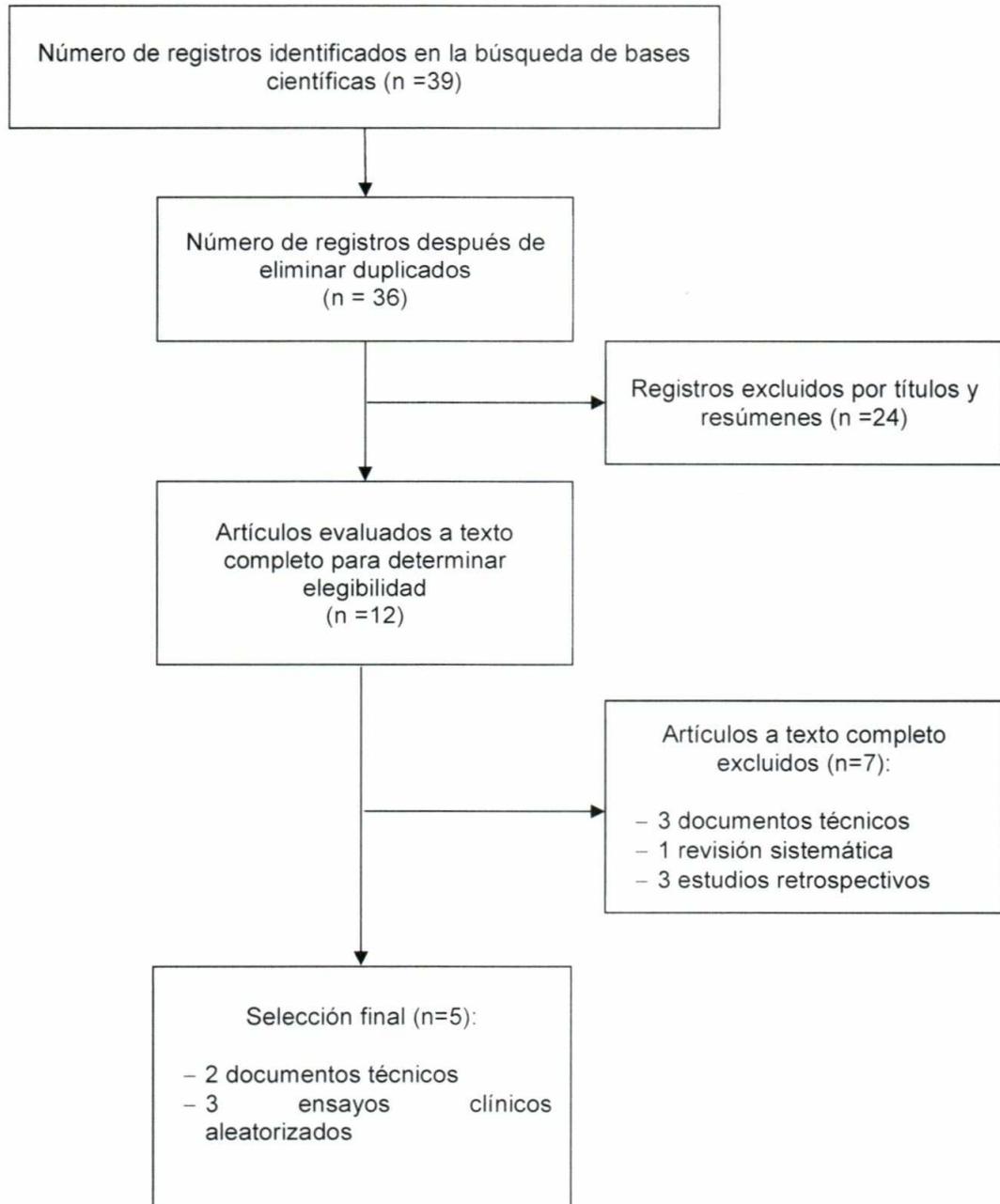
La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos o los resúmenes y fue realizada por dos evaluadores. Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase se aplicó de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron pre-seleccionados (Figura 1).

Dado que no se encontraron GPC que brindaran recomendaciones en relación a nuestra pregunta PICO de interés, se optó por seleccionar documentos técnicos publicados en los últimos 10 años, elaborados por organizaciones internacionales especializadas en hemofilia, que brindaran información o presentaran su posición respecto al tema.



#### IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda de la literatura sobre la seguridad del concentrado de FVIII derivado de plasma de alta pureza versus el concentrado de FVIII derivado de plasma de menor pureza para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hemofilia A.

### Documentos técnicos:

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyeron dos documentos técnicos para la selección de productos terapéuticos para el tratamiento de la hemofilia elaboradas por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) (Federación Mundial de Hemofilia 2018) y la Organización de Doctores del Centro de Hemofilia del Reino Unido (UKHCDO, por sus siglas en inglés) (Keeling, Tait, and Makris 2008).

#### Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyeron los documentos técnicos realizadas por el Consejo Asesor de los Ministros de Salud Australianos (Brywood et al. 2006) y la Asociación Italiana de Centros de Hemofilia (AICE, por sus siglas en italiano) (Santagostino, Mannucci, and Bonomi 2000) por sobrepasar el límite de antigüedad permitido. Asimismo, se excluyó un documento técnico de la FMH por existir un documento más actualizado e informativo respecto al tema elaborado por la misma organización (World Federation of Hemophilia 2012).

### Evaluaciones de Tecnología Sanitaria:

No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria que respondieran a la pregunta PICO.

### Revisiones sistemáticas o meta-análisis:

#### Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyó una revisión sistemática de estudios prospectivos y retrospectivos (Iorio et al. 2010) por no brindar información sobre la pureza (actividad específica) de los productos de FVIII incluidos en el análisis de interés, además por no especificar los estudios incluidos en dicho análisis .



## Ensayos clínicos aleatorizados:

### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se incluyeron tres ECA que evaluaron al menos uno de los desenlaces seleccionados en nuestra pregunta PICO, es decir, el desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII en pacientes hemofílicos (Peerlinck et al. 1993) o los efectos en el sistema inmune en pacientes hemofílicos con VIH (Seremetis et al. 1993; de Biasi et al. 1991).

### Estudios observacionales:

### Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia

Se excluyeron tres estudios retrospectivos por no corresponder al tipo de diseño seleccionado para fines del presente dictamen (Mancuso et al. 2012; Goedert et al. 1994; Brettler et al. 1989). Aquí, es importante precisar que los estudios retrospectivos están sujetos a un mayor número de sesgos (errores que afectan las observaciones de una investigación) en comparación a los ECA, debido a lo cual los ECA son el diseño de elección para la evaluación de la eficacia y seguridad de los medicamentos.

### Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov):

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados en la página web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) que respondan a la pregunta PICO de interés.

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. DOCUMENTOS TÉCNICOS

**Federación Mundial de Hemofilia, 2018 - “Guía para la evaluación de concentrados de factores de la coagulación, tercera edición”** (Federación Mundial de Hemofilia 2018)

El objetivo de este documento técnico de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) es proporcionar una serie de principios bien establecidos respecto a las características de los productos terapéuticos para el tratamiento de la hemofilia con el fin de brindar soporte técnico a los funcionarios gubernamentales y otras personas encargadas de la selección de estos productos para sus sistemas de salud.

En la sección “Factores que afectan la calidad y seguridad de los concentrados de factores de coagulación”, la FMH sostiene que cuanto más se purifica el producto de FVIII, mayor es el nivel de eliminación vírica. Además, menciona que, si bien a la fecha no ha habido

casos de vECJ transmitida por concentrados de factores de coagulación, existe un reporte de infección asintomática en un paciente que recibió un concentrado de FVIII de baja pureza. Adicionalmente señala que diversas autoridades reguladoras, entre ellas la FDA, han diseñado evaluaciones para calcular el riesgo que representan estos productos, todas coincidiendo en que el riesgo depende en gran medida del grado de eliminación vírica alcanzado en el proceso de fabricación. Finalmente, la FMH recomienda que se tenga en cuenta el nivel de pureza al evaluar la seguridad de los concentrados. La principal limitación de este documento técnico es que no se realiza una clasificación de los productos de FVIII en base a su pureza que nos permita establecer un punto de corte para diferenciar los concentrados de alta pureza con los de menor pureza. En ese sentido, las sugerencias descritas en el documento respecto a la pureza y la seguridad de los concentrados de factores de coagulación son de tipo general.

Así, la FMH es clara al manifestar que existe una relación entre el grado de pureza del concentrado y el riesgo de infección viral, resaltando que los productos de alta pureza representan un menor riesgo de infección, esto debido a que agente infeccioso se elimina de manera más eficaz.

**Organización de Doctores del Centro de Hemofilia del Reino Unido, 2008 - “Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders”** (Keeling, Tait, and Makris 2008)

El objetivo de este documento técnico de la Organización de Doctores del Centro de Hemofilia del Reino Unido (UKHCDO) es informar a los tomadores de decisiones sobre las características de los concentrados de factores de coagulación y otros productos terapéuticos para el tratamiento de trastornos hemorrágicos hereditarios, especialmente las hemofilias.

En el documento se menciona que los aspectos de seguridad más importantes en la selección del concentrado derivado de plasma son la trasmisión de agentes infecciosos y la formación de anticuerpos inhibidores de FVIII. Se manifiesta que para minimizar el riesgo de infección es esencial que se considere el proceso completo de fabricación de los concentrados, incluyendo los procesos de purificación e inactivación viral. De hecho, la UKHCDO opta por recomendar los concentrados de factores de coagulación recombinantes como tratamiento de elección en la hemofilia A, que si bien, no son la tecnología evaluada en el presente dictamen, representan los concentrados de mayor pureza disponibles en el mercado internacional. Con respecto a la formación de anticuerpos inhibidores de FVIII, la UKHCDO no reporta información para nuestra comparación de interés.

Adicionalmente, el documento incluye una sección de “Pureza y progresión de la infección por VIH”, en donde se describen estudios que sugieren que los concentrados de alta pureza retrasan la progresión de la infección por VIH en pacientes hemofílicos en comparación con los productos de menor pureza, pero que esto se basa únicamente en la medición de marcadores sustitutos (desenlaces intermedios), citándose el estudio de De Biasi et al., el cual fue evaluado en la sección de ECA del presente dictamen. Por otro lado, el documento también menciona que existen estudios que reportan una falta de relación entre la pureza del producto y su efecto en el desarrollo del SIDA, citándose el estudio de Goedert et al., el cual fue excluido del presente dictamen por ser un estudio con diseño retrospectivo.

Al igual que el documento técnico de la FMH descrito previamente, esta guía no brinda un punto de corte que permita diferenciar los concentrados de FVIII de alta pureza de los de menor pureza. Sin embargo, manifiesta que los derivados de plasma varían ampliamente en relación a su grado de pureza, existiendo purzas desde 5 unidades de FVIII por mg de proteína en concentrados de pureza intermedia hasta 2000 unidades de FVIII por mg de proteína en concentrados de alta pureza. Por consiguiente, la información respecto a la selección de los productos de FVIII en relación a su pureza es de carácter general.

En conclusión, la UKHCDO sugiere que la selección de productos de FVIII se lleve a cabo considerando los procesos de purificación e inactivación viral, recomendando el uso de productos recombinantes en el tratamiento de la hemofilia A, que, si bien no son la tecnología de interés del presente dictamen, representan los concentrados de mayor pureza disponibles en el mercado internacional.

## ii. ENSAYOS CLÍNICOS

**Peerlinck et al., 1993 - “A higher than expected incidence of FVIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized”** (Peerlinck et al. 1993)

El objetivo de este ensayo clínico aleatorizado fue evaluar la incidencia de anticuerpos inhibidores de FVIII en pacientes con hemofilia A tratados con dos concentrados de FVIII derivados de plasma de diferentes grados de pureza: FVIII-P, un concentrado de menor pureza (actividad específica 1.5 UI FVIII/mg proteína), y FVIII-SD, un concentrado de alta pureza (actividad específica 200 UI FVIII/mg proteína). VIII-P consistió en un concentrado producido por adsorción sobre sílice de poro controlado, seguido de pasteurización (+60°C durante 10 horas), mientras que VIII-SD en un concentrado producido por cromatografía de intercambio iónico, tratado con solvente-detergente (0.3 % tri[n-butil]fosfato 1 % polisorbato 80). Los pacientes infectados con VIH y los pacientes con presencia de anticuerpos inhibidores de FVIII fueron excluidos del estudio. Las visitas de seguimiento fueron

programadas a los 6 meses y luego anualmente. Los niveles de anticuerpos inhibidores de FVIII de FVIII fueron medidos de acuerdo al método Bethesda.

Se reclutaron un total de 218 pacientes multitransfundidos con hemofilia A, los cuales fueron asignados a recibir aleatoriamente uno de los dos productos (109 pacientes en cada grupo). Los pacientes fueron seguidos desde mayo de 1990 hasta octubre de 1991 (18 meses).



## Resultados

Durante este periodo se detectaron 5 eventos clínicamente importantes de desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII en un total de 109 pacientes tratados con el factor de menor pureza, mientras que no se detectó ningún caso en el grupo de pacientes tratados con el factor de alta pureza ( $p=0.03$ , prueba exacta de Fisher). Tres de los casos se detectaron en las visitas de seguimiento entre agosto y setiembre de 1991, mientras que dos casos adicionales se detectaron en un tamizaje sistémico de anticuerpos inhibidores de FVIII realizado en el 62 % de los pacientes tratados con FVIII-P y el 56 % de los pacientes tratados con FVIII-SD, en octubre de 1991.



Estos cinco pacientes habían presentado hemorragias resistentes a las transfusiones de FVIII o habían notado que las transfusiones eran menos efectivas en el control de hemorragias durante las semanas anteriores. En estos pacientes, el nivel de FVIII plasmático 15 minutos después de la infusión de 40U de FVIII por kilogramo de peso corporal aumentó a 1-19 U/dl, lo que corresponde a una recuperación de 0 a 22 %. Además, se detectó un sexto caso con presencia de anticuerpos inhibidores de FVIII, pero sin signos clínicos, en quien la recuperación fue del 33 %. La incidencia de anticuerpos inhibidores de FVIII clínicamente importantes fue de 31/1,000 pacientes-años de observación (IC 95 %: 9-71/1,000 pacientes-años) en el grupo asignado al tratamiento con FVIII-P y 0/1,000 pacientes-años (IC 95 %: 0-22/1,000 pacientes-años) en el grupo asignado a FVIII-SD.

Así, este estudio reporta una mayor incidencia de anticuerpos inhibidores de FVIII con el uso de un concentrado de FVIII derivado de plasma de menor pureza en comparación a un concentrado de alta pureza en pacientes hemofílicos multitransfundidos. Estos resultados favorecen el uso de concentrados de FVIII de alta pureza.

## Calidad de la evidencia

Entre las principales limitaciones metodológicas de este estudio destacan el diseño de etiqueta abierto o no ciego, mediante el cual los participantes y los investigadores tienen conocimiento de la intervención asignada, lo cual aumenta el riesgo de sesgo de detección (diferencias sistemáticas en la evaluación de los resultados entre los brazos del estudio) y de realización (diferencias sistemáticas en los cuidados entre los brazos del estudio); y el

reporte de resultados con información incompleta, lo cual aumenta el riesgo de sesgo de atrición o desgaste (diferencias sistemáticas en los retiros entre los brazos del estudio). Además, la intervención y el grupo comparador de este ensayo clínico pueden no representar el conjunto de concentrados de FVIII de alta pureza y menor pureza disponibles en el mercado internacional, ya que corresponden a dos únicos productos (uno para cada grupo) con características particulares, en donde no solo la pureza podría influenciar sobre las diferencias encontradas entre ambos productos, sino también otros factores del proceso de fabricación. No obstante, este estudio tiene la ventaja de haber incluido un tamaño de muestra grande y haber utilizado un desenlace clínicamente relevante, como lo es el desarrollo de anticuerpos inhibidores con presencia de hemorragias resistentes a las transfusiones de FVIII o evidencia de falta de respuesta en el control de hemorragias, esto utilizando un método validado para detectar y titular anticuerpos inhibidores (método Bethesda); todo lo cual aumenta la fiabilidad y la importancia clínica de los resultados de este estudio.

**Seremetis et al., 1993 - “Three-year randomized study of high-purity or intermediate-purity FVIII concentrates in symptom-free HIV-seropositive haemophiliacs: effects on immune status”** (Seremetis et al. 1993).

Este ensayo clínico controlado, aleatorizado y multicéntrico buscó probar la hipótesis, en base a observaciones in vitro, de que el uso de concentrados de FVIII derivados de plasma de alta pureza respecto a los concentrados derivados de plasma de menor pureza en pacientes hemofílicos VIH seropositivos produce una diferencia en la tasa de deterioro de la función inmune.

Se seleccionaron pacientes con hemofilia A severa y VIH asintomático, los cuales fueron asignados a recibir un concentrado de FVIII de menor pureza (concentrado de Koate-HP, NYBCEN, Profilate; actividad específica <50 UI/mg proteína) o un producto de alta pureza (purificado por anticuerpos monoclonales: concentrado de Monoclate-P, Hemophil-M, ARC Method M; actividad específica 2000-3000 UI/mg proteína). Los criterios de selección fueron: recuentos de linfocitos T CD4 de 100-600/ $\mu$ L, negatividad para el antígeno de superficie de la hepatitis B, no haber recibido ningún antirretroviral o inmunomodulador antes del ingreso al estudio, y haber recibido previamente terapia de reemplazo con FVIII de menor pureza. Se permitió el uso de la terapia antirretroviral. Se reclutaron 60 pacientes y se asignaron aleatoriamente 30 a cada grupo.

## Resultados

Treinta y cinco de un total de 60 pacientes (58.3 %) completaron el estudio con un periodo de seguimiento de 36 meses, 20 en el grupo de alta pureza y 15 en el grupo de menor

pureza. La principal causa de retiro del estudio en el grupo de menor pureza fue la solicitud de uso del producto de alta pureza. Las evaluaciones fueron realizadas cada 6 meses. No existieron diferencias significativas entre los dos grupos en términos de edad o consumo de concentrados de VIII. No se encontraron diferencias significativas en el número de terapias antirretrovirales o el momento de inicio de la terapia antiretroviral.

Al finalizar el estudio (36 meses), no se observaron diferencias en la aparición de diagnósticos de SIDA (1 en cada grupo), sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de cambios en los recuentos de CD4 ( $p=0.001$ ). Además, el análisis de regresión mostró una diferencia significativa en la pendiente de las rectas de recuentos de CD4 ( $p = 0.0001$ ). La pendiente negativa en los datos del grupo tratado con producto de alta pureza no fue significativamente diferente de cero ( $- 3$  células por  $\mu\text{L}$  por año;  $p = 0.85$ ); por el contrario, la pendiente para el grupo de menor pureza fue  $-61.5$  ( $p = 0.0001$ ). Dicho de otro modo, el grupo de pacientes tratados con concentrados de alta pureza tenían recuentos estables, mientras que el grupo de pacientes tratados con concentrado de menor pureza mostraron una caída significativa. Estas diferencias fueron independientes del uso de terapias antirretrovirales. En el análisis de intención de tratar esta diferencia persistió con pendientes de  $-1$  ( $p=0.95$ ) y  $-49$  ( $p=0.0001$ ), respectivamente.

Por otro lado, se compararon los recuentos de linfocitos T CD4 menores a 200 células/ $\mu\text{L}$  (definición de caso de SIDA según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos [CDC, por sus siglas en inglés], 1993). Mientras que al inicio del estudio los recuentos absolutos por debajo de 200 fueron comparables (7 % en el grupo de menor pureza versus 10 % en el grupo de alta pureza), a los 36 meses de seguimiento, el 10 % de los que recibieron los productos de alta pureza y el 47 % de aquellos que recibieron los productos de menor pureza, tuvieron recuentos CD4 por debajo de 200/ $\mu\text{L}$  ( $p=0.02$ , prueba de log-rank).

Así, los resultados de este estudio apoyan el uso de los concentrados de FVIII derivados de plasma de alta pureza en el tratamiento de pacientes VIH-positivos con hemofilia A.

### Calidad de la evidencia

Con respecto a la validez externa del estudio, se advirtió que los resultados solo podían generalizarse en una subpoblación específica de pacientes con hemofilia A, esto es, pacientes asintomáticos infectados por VIH. Con respecto a la validez interna del estudio, se detectaron una serie de limitaciones metodológicas. Entre ellos se destacan: el diseño de etiqueta abierta del estudio, el uso del desenlace intermedio recuento de linfocitos T CD4, y la alta tasa de retiros. Sin embargo, es importante resaltar que este ensayo clínico representa el ECA con mayor tamaño de muestra y periodo de seguimiento disponible a la actualidad que evalúa el deterioro del sistema inmune de pacientes hemofílicos con VIH

relacionado con el grado de pureza de los concentrados de FVIII. Además, es el único en permitir el uso de terapia antiretroviral en su diseño, lo cual se ajusta a la realidad clínica. Otra ventaja es el uso del análisis de intención a tratar, mediante el cual se incluye a todos los pacientes que han sido inicialmente asignados a cada grupo de tratamiento independientemente de que completaran o no el periodo de tratamiento y/o seguimiento. Esto permite mantener hasta el final del estudio el objetivo logrado con la aleatorización: el balance de los factores pronósticos conocidos y desconocidos, lo que minimiza la probabilidad de sesgar los resultados.

**De Biasi et al., 1991 - "The impact of a very high purity FVIII concentrate on the immune system of human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs: a randomized, prospective, two-year comparison with an intermediate purity concentrate"** (de Biasi et al. 1991).

Este estudio comparó prospectivamente los recuentos de linfocitos T CD4, respuestas de pruebas cutáneas y cambios de estado clínico en pacientes con hemofilia A e infección por VIH asintomática. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a continuar el tratamiento con un concentrado de FVIII derivado de plasma de menor pureza (Kryobulin, actividad específica 1 a 2 UI/mg) o a recibir un producto derivado de plasma de alta pureza (Hemofil M, actividad específica 2000 a 3000 UI/mg). Kryobulin es un concentrado de menor pureza que se inactiva viralmente mediante tratamiento con vapor a 60°C durante 10 horas en una atmosfera de gas inerte sin oxígeno a 1.190 mbar más tratamiento durante 1 hora a 80°C a 1.120 mbar; mientras que Hemofil M es un producto de alta pureza purificado por cromatografía de inmunoafinidad con un anticuerpo monoclonal murino que se une específicamente al resto del FVIII; su inactivación viral se da mediante la adición de una mezcla de disolvente orgánico/detergente al material de partida.

Se reclutaron un total de 20 pacientes (edad media, 22.3 años) con hemofilia A severa (FVIII menor a 0.01 UI/mL) e infección asintomática por VIH (etapas II o III según los CDC). Los criterios de selección fueron: recuentos de linfocitos T CD4 de 300 a 600/ $\mu$ L, negatividad para el antígeno de superficie de la hepatitis B y el antígeno p24 del VIH, no haber recibido ninguna terapia inmunomoduladora o antiviral, y haber recibido previamente tratamiento sustitutivo con FVIII de más de 500 UI/Kg de peso corporal por año.

Los recuentos de linfocitos fueron medidos 12 semanas antes de comenzar el estudio, en el momento de aleatorización (línea de base) y luego en intervalos de 12 semanas por 96 semanas (24 meses). Se repitieron las reacciones de hipersensibilidad cutánea tardía a intervalos de 24 semanas. El panel de pruebas cutáneas utilizado para evaluar las reacciones de hipersensibilidad retardada incluyó siete antígenos (tétanos, cándida, proteus, tuberculina, toxoide diftérico, estreptococo, trichophyton y un control de glicerol).

La respuesta se consideró positiva cuando la induración midió 2mm o más. Un paciente se consideraba anérgico si no reaccionaba ante ningún antígeno y no anérgico si reaccionaba con al menos un antígeno.

## Resultados

Diez pacientes fueron asignados aleatoriamente a continuar con el concentrado de pureza intermedio y 10 pacientes a recibir el concentrado de alta pureza. Todos los pacientes completaron el periodo del estudio de 96 semanas. No existieron diferencias significativas en términos de edad, uso anual de FVIII o recuentos de linfocitos T CD4 entre los dos grupos.

Durante el periodo de seguimiento, no hubo diferencias en el uso anual de concentrado entre los pacientes de ambos grupos. Ningún paciente desarrolló evidencia clínica y de laboratorio de anticuerpos inhibidores. Los dos grupos mostraron diferencias estadísticamente significativas en el promedio de recuentos CD4 a las 36 semanas ( $p < 0.03$ ) y luego a las 48, 60, 72, 84 y 96 semanas ( $p < 0.012$ ). En el grupo de alta pureza no hubo cambios significativos en los recuentos respecto a los valores basales, mientras que, en el grupo de menor pureza, se detectó una disminución significativa ( $p < 0.0013$ ). Además, en el grupo de alta pureza, cuatro de seis pacientes anérgicos al inicio del estudio adquirieron reactividad en las pruebas cutáneas. Ningún paciente en el grupo de alta pureza progresó a infección por VIH sintomática, mientras que dos pacientes en el grupo tratado con el concentrado de menor pureza desarrollaron leucoplasia vellosa oral, candidiasis oral y deterioro del estado clínico.

En conclusión, los resultados de este estudio apoyan claramente el uso de concentrados de FVIII derivados de plasma de alta pureza para la terapia de reemplazo de pacientes hemofílicos infectados por VIH.

## Calidad de la evidencia

Entre las limitaciones metodológicas detectadas en este estudio se encuentran el diseño de etiqueta abierta, el uso del desenlace intermedio recuento de linfocitos T CD4 y el tamaño de muestra pequeño. Cabe mencionar, que los resultados de este estudio solo son extrapolables al subgrupo de pacientes hemofílicos con VIH, y no a la población general de pacientes con hemofilia. Además, es importante destacar que los concentrados de FVIII utilizados en el ensayo (uno en cada grupo) pueden no ser representativos de todos los productos de FVIII de menor pureza y pureza alta disponibles en el mercado internacional, por lo que los resultados deberían ser tomados con precaución ya que podrían estar influenciados por otras características propias de los productos evaluados y no solamente por el factor grado de pureza. Sin embargo, este estudio tiene la ventaja de haber seguido

la totalidad de pacientes incluidos en el estudio, no existiendo falta de información y/o retiros de participantes. Además, los resultados de este estudio son consistentes con los resultados del estudio de Seremetis et al., lo cual aumenta la confiabilidad de los hallazgos.



## V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar recoge la mejor evidencia científica sobre la seguridad del concentrado de FVIII derivado de plasma de alta pureza (actividad específica de al menos 50 unidades/mg de proteína total) versus el concentrado de FVIII derivado de plasma de menor pureza (actividad específica menor a 50 unidades/mg de proteína total) para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hemofilia A, en términos de desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII, riesgo de infecciones, entre otros eventos adversos. La evaluación se basó en la seguridad de los productos ya que no se encontraron estudios comparativos en términos de eficacia clínica. Dado que no se encontraron GPC que brindaran recomendaciones en relación a nuestra pregunta PICO de interés, se optó por seleccionar documentos técnicos elaborados por organizaciones internacionales especializadas en hemofilia que brindaran información o presentaran su posición respecto al tema.

Así, la evidencia disponible a diciembre del 2018 incluye dos documentos técnicos para la selección de productos terapéuticos para el tratamiento de la hemofilia elaborados por la FMH (Federación Mundial de Hemofilia 2018) y la UKHCDO del Reino Unido (Keeling, Tait, and Makris 2008); y tres ECA que evaluaron al menos uno de los desenlaces seleccionados en nuestra pregunta PICO, es decir, el desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII en pacientes hemofílicos (Peerlinck et al. 1993) y los efectos en el sistema inmune en pacientes hemofílicos con VIH (Seremetis et al. 1993; de Biasi et al. 1991).

Con respecto a los documentos técnicos, tanto la FMH y la UKHCDO afirman que para minimizar el riesgo de infecciones transmitidas por los concentrados de FVIII se deben considerar los procesos de purificación, recomendando la selección de productos de alta pureza (sin especificar un punto de corte para esta categoría). Específicamente, la UKHCDO opta por recomendar los factores de coagulación recombinantes como el tratamiento de elección en pacientes con hemofilia A, que, si bien no son la tecnología bajo evaluación del presente dictamen, representan los concentrados de mayor pureza disponibles en el mercado internacional (Keeling, Tait, and Makris 2008). Aquí es importante tener en cuenta, que el Reino Unido es uno de los países que ha tenido mayor poder de negociación en la baja de los precios de los productos recombinantes, logrando pagar menores precios por los concentrados recombinantes que por los derivados de plasma. En consecuencia, es muy probable que su recomendación a favor del uso de productos recombinantes sobre los derivados de plasma de alta pureza esté influenciada por los costos asequibles de los concentrados de FVIII recombinantes en el sistema de salud del Reino Unido (Federación Mundial de Hemofilia 2018).

Por su parte la FMH, es clara al manifestar que existe una relación entre el grado de pureza del concentrado y el riesgo de infección viral, resaltando que los productos de alta pureza

representan un menor riesgo de infección. Al respecto mencionan que cuanto más se purifica el producto, mayor es el nivel de eliminación de los contaminantes proteicos del plasma y menor es el riesgo de transmisión (Federación Mundial de Hemofilia 2018). De este modo, ambas entidades sugieren que se tenga en cuenta el nivel de pureza al evaluar la seguridad de los concentrados de FVIII.

Asimismo, es importante mencionar que, si bien a la fecha no ha habido casos de transmisión de priones a través de infusiones de concentrados de factores de coagulación derivados de plasma, tanto la FMH como la UKHCDO sostienen que en la actualidad todavía existe un riesgo teórico de transmisión de priones, que son proteínas con características patógenas e infecciosas, responsables de enfermedades neurológicas degenerativas como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Adicionalmente, la UKHCDO menciona que existe evidencia que sugiere que los concentrados de alta pureza retrasan la progresión de la infección por VIH en pacientes hemofílicos, pero que esto se basa únicamente en desenlaces intermedios, como lo son los recuentos de linfocitos T CD4, referenciando el estudio de De Biasi et al., el cual fue evaluado a texto completo en el presente dictamen. Sin embargo, el equipo técnico del IETSI identificó un ECA adicional en pacientes hemofílicos con VIH (Seremetis et al. 1993), que mostró que los concentrados de alta pureza también tienen efectos en desenlaces finales clínicamente importantes, como la incidencia de casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Con respecto a la formación de anticuerpos inhibidores de FVIII, ninguno de los dos documentos reportó información para nuestra comparación de interés.

Los tres ECA incluidos en el presente dictamen (Peerlinck et al. 1993; Seremetis et al. 1993; de Biasi et al. 1991) reportaron resultados a favor del uso de concentrados de FVIII derivados de plasma de alta pureza en comparación con los concentrados de menor pureza (<50 UI/mg proteína total). Si bien la actividad específica de los productos no fue similar entre los estudios, en los tres se observaron mejores resultados con el grupo de mayor pureza: 1.5 UI FVIII/mg proteína versus 200 UI FVIII/mg proteína, en el estudio de Peerlinck; <50 UI FVIII/mg proteína versus 2000-3000 UI FVIII/mg proteína, en el estudio de Seremetis; 1 a 2 UI FVIII/mg proteína versus 2000-3000 UI FVIII/mg proteína, en el estudio de De Biasi; todo lo cual sumado a las recomendaciones de las organizaciones internacionales previamente descritas, da mayor soporte a la relación entre el grado de pureza de los concentrados de FVIII derivados de plasma y la seguridad.

Respecto al desenlace desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII en pacientes con hemofilia A, la FMH menciona que los hallazgos de Peerlinck et al., plantearon el análisis de la posibilidad de que los procesos de fabricación de los concentrados de menor pureza pudieran generar cambios moleculares y neoantigenicidad, o el desarrollo de nuevos

epítomos (fragmentos proteicos que funcionan como determinante antigénico uniéndose a los anticuerpos) en la molécula de FVIII (Federación Mundial de Hemofilia 2018). Específicamente, los autores del estudio mencionan que las condiciones utilizadas para la pasteurización del concentrado de menor pureza podrían haber producido algunos lotes de FVIII inmunogénico conllevando a una mayor ocurrencia de anticuerpos inhibidores de FVIII. Sin duda, se requieren de más ECA con diseños metodológicos adecuados que evalúen la hipótesis elaborada por Peerlinck et al., con el objetivo de corroborar la consistencia de estos resultados, utilizando una muestra representativa de productos de FVIII fabricados en la actualidad, y otros desenlaces clínicamente importantes, como morbilidad o mortalidad.



En referencia al desenlace deterioro del sistema inmune en pacientes con hemofilia A e infección por VIH asintomática, tanto Seremetis et al., como De Biasi et al., reportaron una disminución progresiva en el recuento de linfocitos T CD4 con el uso de productos de FVIII de menor pureza en comparación a un recuento estable con el uso de productos de alta pureza (diferencia estadísticamente significativa para ambos estudios). Esta diferencia fue independiente del uso de terapia antiretroviral. Seremetis et al., también detectaron diferencias estadísticamente significativas en los recuentos de linfocitos T CD4 menores a 200 células/ $\mu$ L (definición de caso de SIDA según los CDC, 1993) entre ambos grupos al final del estudio. Este último hallazgo es de gran importancia, ya que representa un desenlace final y clínicamente relevante desde la perspectiva del paciente.



De Biasi et al., explican estos hallazgos planteando un posible impacto perjudicial en el sistema inmunitario causado por las proteínas aloantigénicas que contaminan los concentrados de menor pureza. Además, basado en evidencia de estudios in vivo e in vitro, mencionan que los concentrados de FVIII de menor pureza inhiben la secreción de interleucina-2 (que actúa como factor de crecimiento de los linfocitos T) e interfieren con la función fagocítica de los monocitos/macrófagos (eliminación de determinados microorganismos y residuos celulares), lo cual puede conllevar al deterioro clínico e inmunológico en esta población específica de pacientes con hemofilia A. Dichos argumentos podrían explicar los hallazgos de Seremetis et al., y De Biasi sobre la relación entre un menor grado de pureza del producto y el deterioro del sistema inmune en pacientes hemofílicos infectados por VIH.

Aunque en la actualidad existe controversia respecto a la selección de productos de FVIII, la evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados identificados en el presente dictamen es consistente respecto a un mayor beneficio con el uso de concentrados de FVIII derivados de plasma de alta pureza en términos de mayor seguridad. La evidencia procedente de estudios de menor calidad metodológica, como los estudios observacionales o las revisiones sistemáticas de estudios observacionales, que fueron excluidos del presente dictamen debido a su diseño, muestra resultados variables respecto a los

hallazgos de los ECA incluidos en la presente evaluación. Dos estudios retrospectivos que evaluaron los efectos de los productos de FVIII en el sistema inmune de pacientes hemofílicos infectados por VIH (Goedert et al. 1994; Brettler et al. 1989), reportaron resultados similares a los obtenidos por Seremetis et al., y De Biasi et al., observándose una disminución progresiva en el recuento de linfocitos T CD4 con los productos de menor pureza y una recuento estable con los productos de alta pureza. En contraste, Goedert et al., no reportaron diferencias entre ambos grupos respecto a la incidencia de casos de SIDA (definido por la presencia de una infección oportunista o cáncer) y muertes; sin embargo, es importante precisar que los estudios retrospectivos están sujetos a un mayor número de sesgos (errores que afectan las observaciones de una investigación) en comparación a los ECA.

Los otros dos estudios excluidos del presente dictamen evaluaron el desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII en pacientes con hemofilia A tratados con concentrados de FVIII derivados de plasma de alta pureza versus menor pureza. El primero fue una revisión sistemática (Iorio et al. 2010) de estudios prospectivos y retrospectivos que, a diferencia del estudio de Peerlinck et al., no reportó diferencias en el desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII entre los pacientes hemofílicos tratados con concentrados de alta pureza y menor pureza. Sin embargo, es importante mencionar que existió gran incertidumbre en torno a los resultados de esta revisión sistemática, ya que los autores no proporcionaron información sobre los estudios y la pureza (actividad específica) de los productos de FVIII incluidos en el análisis de interés; además dichos resultados pudieron estar potencialmente sesgados por los múltiples factores de confusión de los estudios observacionales incluidos en el análisis. El segundo estudio fue un estudio retrospectivo (Mancuso et al. 2012) que, contrario a lo reportado por Peerlinck et al., reportó un mayor riesgo de desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII en pacientes tratados con concentrados de FVIII de alta pureza en comparación a los tratados con concentrados de menor pureza. Sin embargo, es conveniente precisar que solo los estudios prospectivos, controlados y aleatorizados, como los incluidos en el cuerpo de la evidencia del presente dictamen, pueden proporcionar el mayor nivel de evidencia requerido para guiar la selección de los productos de FVIII actualmente disponibles en la institución para el tratamiento de la hemofilia A.

En resumen, la evidencia científica proveniente de ECA y las recomendaciones de organizaciones internacionales especializadas en hemofilia favorecen el uso de los concentrados de FVIII derivado de plasma de alta pureza en comparación a los concentrados de menor pureza, en términos de un menor riesgo de desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII, deterioro del sistema inmune (en pacientes con VIH) y transmisión de agentes infecciosos. El argumento teórico que respalda dichos hallazgos y/o recomendaciones es la relación directa entre un mayor grado de pureza y un mayor nivel de eliminación de contaminantes proteicos y de agentes infecciosos del plasma. Debido a ello, a nivel internacional, los tomadores de decisiones a cargo de la selección de estos





productos han optado por reemplazar los concentrados de pureza baja e intermedia, ampliamente utilizados en el pasado, por productos de mayor pureza (Hermans et al. 2012). El IETSI no es ajeno a esta posición, y por ello, en octubre del 2015, mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 005-IETSI-ESSALUD-2015, se procedió a modificar la descripción técnica del concentrado de FVIII 250 UI detallando que el producto debía presentar doble inactivación viral y alta pureza (contar con al menos 50 unidades/mg de proteína), con el fin último de asegurar la adquisición de un producto farmacéutico que cumpla con los estándares de calidad mínimos necesarios para el beneficio de los pacientes con hemofilia A.



Así, con base en evidencia proveniente de ECA y la opinión de organizaciones internacionales especializadas en hemofilia divulgadas hasta diciembre del 2018, el IETSI mantiene su posición con respecto a las características técnicas de alta pureza, descritas en el petitorio farmacológico de EsSalud para el concentrado de FVIII de 250 UI. Cabe reiterar que el nivel de pureza de un determinado concentrado de FVIII está determinado por la actividad específica, que es la cantidad de UI de FVIII por miligramos de proteína total antes de la adición de una proteína estabilizadora, tal como se describe en la Farmacopea Europea última edición (Council of Europe 2016).



## VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen tuvo como objetivo actualizar la evidencia científica disponible hasta la fecha sobre la seguridad del concentrado de FVIII derivado de plasma de alta pureza (actividad específica de al menos 50 unidades/mg de proteína total) versus el concentrado de FVIII derivado de plasma de menor pureza (actividad específica menor a 50 unidades/mg de proteína total) para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de hemofilia A, en términos de desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII, riesgo de infecciones, entre otros eventos adversos.
- La evidencia disponible a diciembre del 2018 incluye dos documentos técnicos para la selección de productos terapéuticos para el tratamiento de la hemofilia elaboradas por la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) y la Organización de Doctores del Centro de Hemofilia del Reino Unido (UKHCDO, por sus siglas en inglés); y tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaron el desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII en pacientes hemofílicos (Peerlinck et al. 1993) o los efectos en el sistema inmune en pacientes hemofílicos con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (Seremetis et al. 1993; de Biasi et al. 1991).
- La evidencia científica que proviene de ECA y las recomendaciones de organizaciones internacionales especializadas en hemofilia favorecen el uso de los concentrados de FVIII derivados de plasma de alta pureza en comparación a los concentrados derivados de plasma de menor pureza, en términos de un menor riesgo de desarrollo de anticuerpos inhibidores de FVIII, deterioro del sistema inmune (en pacientes con VIH) y trasmisión de agentes infecciosos. El argumento teórico que respalda dichos hallazgos y/o recomendaciones es la relación directa entre un mayor grado de pureza y un mayor nivel de eliminación de contaminantes proteicos y agentes infecciosos del plasma.
- Por lo expuesto, el IETSI mantiene su posición con respecto a las características técnicas de alta pureza (contar con al menos 50 unidades/mg de proteína), descritas en el Petitorio Farmacológico de EsSalud para el concentrado de FVIII de 250 UI.



## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que la descripción técnica de la pureza del concentrado de VIII vigente en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (contar con al menos 50 unidades/mg de proteína), adicione la palabra "total", para precisar la definición establecida en la Farmacopea Europea última edición.

Se recomienda establecer programas de vigilancia prospectiva para documentar la seguridad continua de los productos de FVIII financiados por EsSalud e identificar tempranamente cualquier posible nuevo evento.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2016. "Fecha Técnica Octanate 50 UI/ml." Madrid. <http://www.aemps.gob.es>.

Associació Catalana de l'Emofília. 2014. "¿Qué Es Necesario Saber Sobre Los Inhibidores?" Barcelona.



Brettler, D.B., A.D. Forsberg, P.H. Levine, J. Petillo, K. Lamon, and J.L. Sullivan. 1989. "Factor VIII:C Concentrate Purified From Plasma Using Monoclonal Antibodies: Human Studies." *Blood* 73 (7): 1859–63.

Brywood, Petra, Skye Newton, Linda Mundy, Tracy Merlin, Saxon Ben, and Janet Hiller. 2006. "Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for the Use of Recombinant and Plasma-Derived FVIII and FIX Products." *Australia Health Ministers' Advisory Council*.

Council of Europe. 2016. "Human Coagulation Factor VIII." In *European Pharmacopoeia* 9.0, 9ª Ed, 2672–73. Strasbourg: Council of Europe.

de Biasi, R, A Rocino, E Miraglia, L Mastrullo, and Aa Quirino. 1991. "The Impact of a Very High Purity Factor VIII Concentrate on the Immune System of Human Immunodeficiency Virus-Infected Hemophiliacs: A Randomized, Prospective, Two-Year Comparison with an Intermediate Purity Concentrate." *Blood* 78 (8): 1919–22. <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/407/CN-00078407/frame.html>.



DIGEMID - MINSA. 2018. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." *DIGEMID Website*. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>.

European Medicines Agency. 2010. "Guideline on Plasma-Derived Medicinal Products. EMA/CHMP/BWP/706271/2010." *EMA Guideline*. doi:EMA/CHMP/BWP/706271/2010.

European Medicines Agency. 2018. "Find Medicines." [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines\\_landing\\_page.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp).

Federación Mundial de Hemofilia. 2018. "Guía Para La Evaluación de Concentrados de Factores de La Coagulación. Tercera Edición." Québec, Canada.

Goedert, J. J., C. S. Rabkin, A. R. Cohen, C. M. Kessler, S. Eichinger, S. V. Seremetis, L. M. Aledort, F. J. Yellin, and P. S. Rosenberg. 1994. "Risks of Immunodeficiency, AIDS, and Death Related to Purity of Factor VIII Concentrate." *The Lancet* 344: 791–92. doi:10.1016/S0140-6736(94)92345-0.

Hermans, Cedric, Hans Hermann Brackmann, Piercarla Schinco, and Günter Auerswald. 2012. "The Case for Wider Use of Recombinant Factor VIII Concentrates." *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 83. Elsevier Ireland Ltd: 11–20. doi:10.1016/j.critrevonc.2011.08.001.

Iorio, A., S. Halimeh, S. Holzhauer, N. Goldenberg, E. Marchesini, M. Marcucci, G. Young, et al. 2010. "Rate of Inhibitor Development in Previously Untreated Hemophilia A Patients



Treated with Plasma-Derived or Recombinant Factor VIII Concentrates: A Systematic Review." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 8: 1256–65. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03823.x.

Keeling, D., C. Tait, and M. Makris. 2008. "Guideline on the Selection and Use of Therapeutic Products to Treat Haemophilia and Other Hereditary Bleeding Disorders." *Haemophilia* 14 (4): 671–84. doi:10.1111/j.1365-2516.2008.01695.x.

Mancuso, M. E., P. M. Mannucci, A. Rocino, I. Garagiola, A. Tagliaferri, and E. Santagostino. 2012. "Source and Purity of Factor VIII Products as Risk Factors for Inhibitor Development in Patients with Hemophilia A." *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 10: 781–90. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04691.x.

Peerlinck, K., J. Arnout, J. G. Gilles, J. M. Saint-Remy, and J. Vermynen. 1993. "A Higher than Expected Incidence of Factor VIII Inhibitors in Multitransfused Haemophilia a Patients Treated with an Intermediate Purity Pasteurized Factor VIII Concentrate." *Thrombosis and Haemostasis* 69 (2): 115–18.

Santagostino, E., P. M. Mannucci, and A. Bianchi Bonomi. 2000. "Guidelines on Replacement Therapy for Haemophilia and Inherited Coagulation Disorders in Italy." *Haemophilia* 6: 1–10. doi:10.1046/j.1365-2516.2000.00361.x.

Seremetis, Stephanie V, Louis M Aledort, Garrett E Bergman, Robert Bona, Gordon Bray, Doreen Brettler, M Elaine Eyster, et al. 1993. "Three-Year Randomised Study of High-Purity or Intermediate-Purity Factor VIII Concentrates in Symptom-Free HIV-Seropositive Haemophiliacs: Effects on Immune Status." *The Lancet* 342: 700–703.

Servicio de Salud de Castilla de la Mancha. 2012. "Informe de Evaluación de Hemofilia A Y B." Toledo, España. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.

Sistema SAP - EsSalud. 2018. "Sistema Informático SAP - EsSalud."

U.S. Food and Drug Administration. 2018. "FDA Approved Drug Products." <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.

UpToDate. 2018. "Hemophilia A and B: Routine Management Including Prophylaxis." Waltham, MA: UpToDate. Accessed November 26. doi:10.1128/JCM.01360-10.

World Federation of Hemophilia. 2005. "Registry of Clotting Factor Concentrates. Sixth Edition, 2005." *Facts and Figures* 6.

World Federation of Hemophilia. 2012. "Guidelines for the Management of Hemophilia. 2nd Edition." Québec, Canada. doi:10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.

World Health Organization. 2004. "Annex 4 Guidelines on Viral Inactivation and Removal Procedures Intended to Assure the Viral Safety of Human Blood Plasma Products." Vol. 924. Geneva.