

Concepto técnico de conformación de mercados relevantes

Revisión de caso: Factores anti-hemofílicos VIII

Elaborado por: Grupo técnico dirección de medicamentos y tecnologías en salud.

25 de Febrero del 2014.

Solicitud

Se recibieron solicitudes formales de Baxter y de Bayer, dirigidas a la escisión del mercado relevante correspondiente al ATC: B02BD02 forma farmacéutica polvo para reconstituir, de manera que queden en mercados relevantes distintos los factores anti-hemofílicos producidos a partir del plasma y los fabricados mediante proceso recombinante. Adicionalmente Baxter solicita que en la conformación del mercado relevante se tenga en cuenta si los factores se encuentran en combinación Von Willebrand en cantidades terapéuticas o no.

Argumentos de los interesados

Los interesados argumentan que existe un mayor valor terapéutico del factor anti-hemofílico recombinante en términos del “proceso de manufactura, fuente o material inicial para su preparación, grado de seguridad y grado de pureza”; razón por la cual factores recombinantes y plasmáticos no sean sustitutos. Se recibieron varias comunicaciones de los interesados hasta el 25 de febrero.

Los interesados manifiestan que antes de 1985 ocurrieron varios casos de infección derivados del uso de factores derivados del plasma. Que si bien las técnicas para el control de los agentes infecciosos han mejorado, aún existe un riesgo latente, sobre todo para los virus de cápsula no lipídica, como el parvovirus, que no se eliminan con los detergentes; los priones para los cuales no existen métodos de detección o inactivación y los demás agentes infecciosos aun no descubiertos por la ciencia que pudiesen estar presentes en el plasma y contaminar los productos derivados del mismo.

Bayer expone que los factores recombinantes son obtenidos de una batería de células de ratón modificadas genéticamente, sometidas a fermentación, luego el producto obtenido es clarificado, ultra centrifugado, congelado, descongelado, sometido a inactivación viral con detergente, purificado, formulado y liofilizado.

Los interesados añaden que esta diferencia en la seguridad de los dos productos ha conducido a que varias publicaciones, algunas de ellas guías de atención, prefieren el uso de factores obtenidos mediante tecnología recombinante que los factores plasmáticos. Baxter incluye además una revisión sistemática en la que concluye que *“Ninguna de las guías incluidas en la revisión mundial, recomienda la transición de recombinantes hacia plasmáticos, por el contrario, 80% de las guías recomienda la transición hacia productos recombinantes soportados en evidencia clínica asociada a la seguridad viral de los productos.”*

Baxter también menciona que los factores plasmáticos pueden estar más asociados al desarrollo de inhibidores (anticuerpos contra el factor).

Otras consideraciones

Los factores anti-hemofílicos se encuentran agrupados, entre otros, con los códigos ATC B02BD02 (Factor VIII de la coagulación), B02BD06 (Factor Von Willebrand y Factor VIII de la coagulación en combinación), B02BD10 (Factor Von Willebrand) y B02BD04 (Factor IX de la coagulación) (2). La Clasificación ATC no reconoce ni segmenta los derivados del plasma y los recombinantes.

Es preciso aclarar que en el caso del ATC B02BD02 (Factor VIII), se incluyen aquellos medicamentos que contienen concentraciones no terapéuticas de factor Von Willebrand; pues su presencia solo evita la degradación prematura del factor de coagulación VIII en el tratamiento de Hemofilia Tipo A. En el caso del ATC correspondiente a la combinación de factores, se reconoce la funcionalidad del Factor Von Willebrand, como participante en la adhesión y agregación plaquetaria en el tratamiento de Hemofilia Tipo A y Enfermedad de Von Willebrand¹. En la Tabla 1 se presenta la descripción de los factores VIII disponibles en el mercado colombiano, tomando como referencia las indicaciones de los productos y las indicaciones aprobadas.

¹ Federación Mundial de Hemofilia. Enfermedad de Von Willebrand: introducción para médicos de atención primaria. No. 47 página 2 Marzo de 2009, disponible en: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1205.pdf>

Tabla 1. ATC para la regulación de precios de los productos con factor VIII disponibles en el mercado

PRODUCTO	Fuente de obtención	Síntesis Indicación INVIMA	ATC para regulación de precios
ADVATE	Recombinante	Hemofilia A	B02BD02
BERIATE	Plasmático	Hemofilia A	B02BD02
DRIED FACTOR VIII	Plasmático	Hemofilia A + Enfermedad de Von Willebrand	B02BD06
EMOCLOT	Plasmático	Hemofilia A	B02BD02
FACTANE	Plasmático	Hemofilia A	B02BD02
FACTOR VIII DE COAGULACION HUMANO	Plasmático	Hemofilia A	B02BD02
FANHDI	Plasmático	Hemofilia A	B02BD02
GREEN VIII LYOPHILIZED	Recombinante	Hemofilia A	B02BD02
HAEMATE P	Plasmático	Hemofilia A + Enfermedad de Von Willebrand	B02BD06
HAEMOCTIN SDH	Plasmático	Hemofilia A	B02BD02
HEMOFIL M	Plasmático	Hemofilia A	B02BD02
HEMORAAS	Plasmático	Hemofilia A	B02BD02
IMMUNATE	Plasmático	Hemofilia A + Enfermedad de Von Willebrand	B02BD06
KOATE	Plasmático	Hemofilia A	B02BD02
KOGENATE	Recombinante	Hemofilia A	B02BD02
MONARC M FACTOR	Plasmático	Hemofilia A	B02BD02
OCTANATE	Plasmático	Hemofilia A	B02BD02
OPTIVATE	Plasmático	Hemofilia A	B02BD02
RECOMBINATE FACTOR ANTIHEMOFILICO(RECOMBINANTE)	Recombinante	Hemofilia A	B02BD02
WILATE	Plasmático	Hemofilia A + Enfermedad de Von Willebrand	B02BD06
XYNTHA	Recombinante	Hemofilia A	B02BD02

Fuente: fichas técnicas propias de cada producto y las indicaciones aprobadas.

En el INVIMA los factores VIII están indicados en el tratamiento de la hemofilia tipo A con deficiencia del factor VIII de la coagulación, entre otras condiciones (3); algunos productos registrados tienen indicaciones muy específicas pero esto no solo ocurre entre los factores derivados del plasma y los factores recombinantes sino dentro de algunas presentaciones del mismo grupo (ver anexo 1 y 2). Dadas las limitaciones relacionadas con la clasificación ATC establecida por INVIMA, para efectos de la definición de mercados relevantes se utiliza la clasificación ATC que atiende con la composición de los productos e indicaciones presentadas en la tabla 1.

Los factores de la coagulación recombinantes registrados en el INVIMA tienen igual forma farmacéutica que los preparados derivados del plasma. Adicionalmente comparten la misma indicación de uso en hemofilia tipo A, hemofilia clásica o deficiencia del factor VIII de la coagulación. En algunos casos muy específicos, algunos factores anti-hemofílicos recombinantes tienen indicación de uso en población pediátrica, la cual está relacionada con la práctica clínica, asunto que no se considera en la conformación de mercados relevantes.

Dada la diversidad particularidades del mercado de estos productos, se decidió realizar una revisión sistemática para identificar de manera exhaustiva la evidencia observacional y experimental, acerca de las diferencias, o ausencia de estas, en el perfil de seguridad, formación de inhibidores e infección, para los distintos tipos de factores VIII. En esta revisión sistemática se identificaron 14 publicaciones de estudios observacionales, y no se encontró evidencia que permita concluir la existencia de una superioridad en el perfil de seguridad de algún tipo de factor frente a los otros. Ver anexo revisión sistemática.

Debe considerarse además que la forma de fabricación no está considerada como un criterio para la aplicación de excepciones en la conformación de un mercado relevante. Adicionalmente a Resolución 5521 del Ministerio de Salud y Protección Social, que establece el POS vigente, no reconoce un tratamiento diferente en virtud de las formas de fabricación (Art. 41 Parágrafo 1).

Comportamiento del precio internacional

El objetivo del análisis es identificar el efecto del cálculo de un único Precio de Referencia Internacional (PRI) para el Factor VIII – Recombinante y Factor VIII – sobre los precios fijados para cada tipo de Factor VIII.

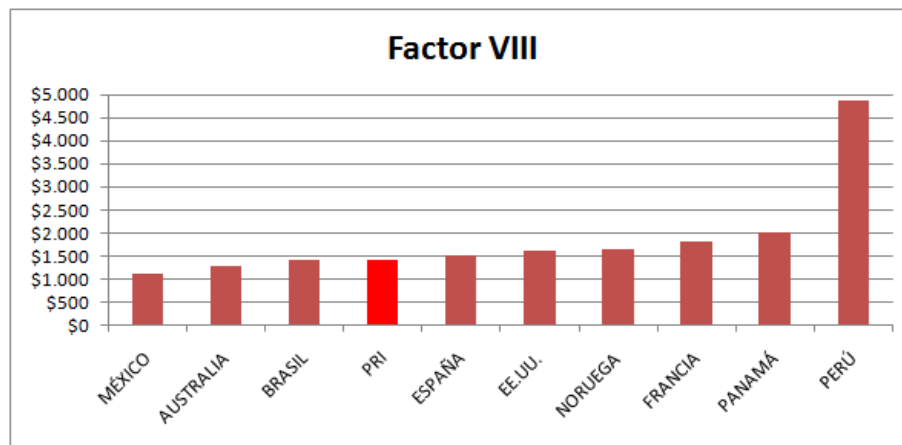
La definición de un PRI para el mercado relevante, sin distinción de tecnología de producción se presenta en la Tabla 2, Gráfico 1. El cálculo del percentil 25 establece que el PRI para el Factor VIII de \$1.408 por UI.

Tabla 2. Precios por Unidad Internacional

PAIS	FACTOR VIII
ALEMANIA	
AUSTRALIA	\$ 1.290,09
BRASIL	\$ 1.408,75
CANADA	
CHILE	
ECUADOR	
EE.UU.	\$ 1.613,46
ESPAÑA	\$ 1.529,30
FRANCIA	\$ 1.830,42
MÉXICO	\$ 1.132,37
NORUEGA	\$ 1.664,80
PANAMÁ	\$ 2.002,29
PERÚ	\$ 4.862,59
PORTUGAL	
REINO UNIDO	
URUGUAY	
PRI	\$ 1.408,75

Fuente: Grupo técnico MSPS

Gráfico 1. Precios en países de referencia y PRI



Fuente: Grupo técnico desarrollo circular 03

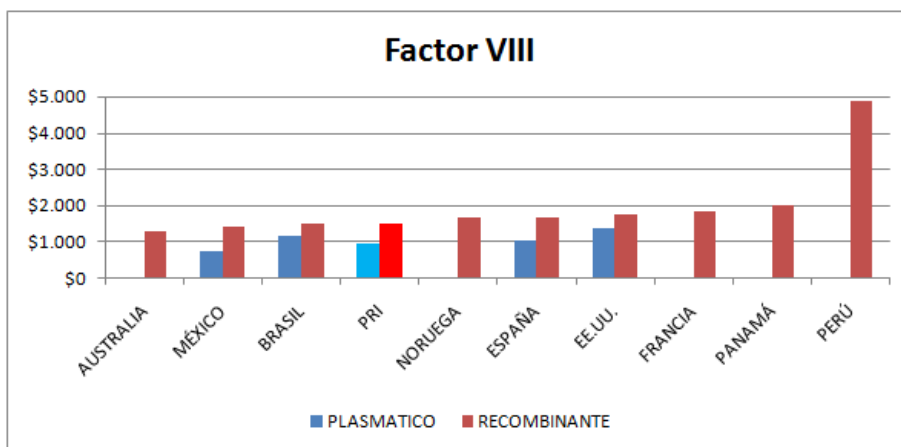
En la Tabla 3, Gráfico 2 se presenta el PRI por UI (en pesos colombianos), calculado para los factores diferenciando el precio entre Recombinante y Plasmático.

Tabla 3. Estimación de PRI con subconjuntos

PAIS	FACTOR VIII	
	PLASMATICO	RECOMBINANTE
ALEMANIA		
AUSTRALIA		\$ 1.290,09
BRASIL	\$ 1.165,81	\$ 1.513,93
CANADA		
CHILE		
ECUADOR		
EE.UU.	\$ 1.375,27	\$ 1.741,71
ESPAÑA	\$ 1.031,32	\$ 1.682,53
FRANCIA		\$ 1.830,42
MÉXICO	\$ 743,76	\$ 1.423,83
NORUEGA		\$ 1.664,80
PANAMÁ		\$ 2.002,29
PERÚ		\$ 4.862,59
PORTUGAL		
REINO UNIDO		
URUGUAY		
PRI	\$ 959,43	\$ 1.513,93

Fuente: Grupo técnico desarrollo circular 03

Gráfico 2. PRI internacional



Fuente: Grupo técnico desarrollo circular 03

El Percentil 25 del rango de precio establece que el precio del Factor VIII – Plasmático sería de COP \$959 y el del Factor VIII – Recombinante sería de COP \$1.513 (PRI tabla 3).

La referenciación internacional sugiere que, aunque no existe evidencia de diferencia en los desenlaces de seguridad y eficacia entre los factores, los factores de origen recombinante presentan mayores precios en relación con los factores plasmáticos.

A pesar de que estos cálculos hacen referencia al agregado de los precios, en la tabla 3 también se puede observar cómo para los países con información disponible para los dos tipos de factores (Brasil, EE.UU, España y México) las diferencias oscilan entre el 16% (Brasil) al 48% (México). El rango de variación puede sugerir diferencias en los mecanismos de compra, negociación o financiación, variables no contempladas en la metodología de referenciación de precios de la Circular 03 de 2013.

Al comparar el PRI discriminado por los tipos de Factor VIII y el PRI sin discriminar (ver Tabla 2), se observa cómo al calcular un único PRI para el Factor VIII, el PRI para el Factor VIII - Plasmático presentaría un precio techo un 47% superior, mientras que el PRI del Factor VIII – Recombinante se reduce en un 7%.

Este efecto se explica tanto por las diferencias en los precios observados en los países referenciados, como por la forma de cálculo del PRI, pues en este caso el Factor VIII – Recombinante cuenta con un mayor número de datos de precios internacionales.

Tabla 2. Comparación PRI

	FACTOR VIII	
	PLASMÁTICO	RECOMBINANTE
PRI tabla 2	\$959,43	\$1.513,93
PRI tabla 3	\$ 1.408,75	\$ 1.408,75
Variación	47%	-7%

Fuente: Grupo técnico desarrollo circular 03

Este análisis sugiere que se establezcan dos subconjuntos al interior del mercado relevante (factores recombinantes y plasmáticos) atendiendo a lo establecido en el literal a del Artículo 9 de la Circular 03 de 2013:

Artículo 9. Precio de referencia por comparación internacional (PRI). El cálculo del PRI para un mercado relevante o un subconjunto del mismo se establecerá así:

a) En cada país de referencia, se obtendrá el promedio simple de los precios, normalizados por unidad mínima de concentración, de los medicamentos del mercado relevante o de un subconjunto del mismo.

Discusión

La definición de mercados relevantes, en el marco de la Circular 03 de 2013, se orienta a la identificación de sustitutos. En dicha circular se establece que *conformarán un mercado relevante los medicamentos con igual ATC5 e igual forma farmacéutica (ATC5 FF)*; a la vez que establece que las excepciones para conformar dos mercados relevantes cuando se tienen un mismo ATC5 y forma farmacéutica, son:

[...] *“no pueden ser considerados en conjunto como sustitutos entre sí. Porque la práctica clínica y la evidencia científica pos-comercialización sugieren restricciones de sustitución debido a sus características farmacocinéticas.”* Artículo 23 literal b.
“Podrán pertenecer a mercados relevantes distintos, medicamentos que siendo de igual ATC5-FF y sustitutos terapéuticos entre sí, tengan particulares formas farmacéuticas y/o sistemas de administración que representan un aporte terapéutico en términos de costo-efectividad y/o bienestar para el paciente” Artículo 23 literal c.

Los interesados que aportaron información reconocen que existe sustitución de los productos plasmáticos y recombinantes en la dirección de plasmático a recombinante. Sin embargo sostienen que no existe sustitución en la dirección contraria (recombinante a plasmático). Los interesados no anexaron evidencia de calidad que sustente esta afirmación, en especial aquella relacionada con las excepciones establecidas en la Circular 03 de 2013.

Los argumentos de los interesados se basan en que, aunque los productos plasmáticos tienen la misma eficacia, los recombinantes presentan un mejor perfil de seguridad dada una menor contaminación por agentes infecciosos y una menor probabilidad de desarrollo de inhibidores. Por lo que, el cambio a un paciente de un producto recombinante a un producto plasmático, implicaría un riesgo de seguridad no recomendable.

Para sustentar su punto los interesados manifiestan que varias guías recomiendan el uso de factores recombinantes sobre los factores derivados del plasma, por razones de seguridad. Las guías si bien son una literatura autoritativa, sobre todo cuando obedecen a amplios consensos, no se reconocen en la graduación de evidencia en la mayoría de escalas de calidad de evidencia, internacionalmente aceptadas. Algunas escalas las califican como opinión de expertos y las califican con el nivel más bajo

de evidencia. De ahí la conveniencia de contrastar estas recomendaciones con evidencia de mayor calidad.

Por otro lado, en el análisis de los argumentos de los interesados, se encontró que uno de ellos establece que los factores recombinantes son sometidos a inactivación viral y por lo tanto son susceptibles de contaminarse. Autoridades como la EMA y el retiro de un lote de factor recombinante en USA, confirman esta anotación. Los interesados, y otros expertos, sostienen una mayor susceptibilidad de los factores plasmáticos a la contaminación por virus resistentes a detergentes, virus desconocidos y por priones. Sin embargo a partir de la información aportada por los interesados, y de la revisión realizada por el grupo técnico, no es posible afirmar que existen mecanismos para eliminar los virus resistentes a detergentes, ni detectar los desconocidos, ni los priones, en las baterías celulares de ratón y que por lo tanto los factores recombinantes también tienen un riesgo de contaminación².

Dentro de la información allegada por uno de los interesados se encuentra una publicación que realiza un análisis al respecto.

“En términos de infección por priones, es de señalar que el riesgo con el uso de productos recombinantes, dado por la formulación final. Aunque el cultivo es en un medio diferente al plasma humano, aún unos productos recombinantes usan materiales de origen animal (bovino) en su fabricación, por lo cual el principal riesgo de infección es por EEB (encefalopatía espongiforme bovina) lo cual se debe considerar.”

Fuente: Extracto solicitud Baxter. Paul-Erich-Institut/Robert Koch-Institut, 2001

También se encontró en las “*Guías Para el Tratamiento de la Hemofilia*” del año 2012 de la segunda edición de la Federación Mundial de Hemofilia, que “*La FMH no expresa preferencia por los concentrados recombinantes sobre los concentrados derivados del plasma [...]*”.

Dada la divergencia de opiniones se realizó una revisión sistemática de toda la literatura disponible para tratar de precisar si existe, en qué dirección y con qué fuerza, una diferencia en el riesgo de infección entre

² Intuitivamente pareciese que un nuevo virus o un virus desconocido podría surgir más fácilmente de una batería de células de ratón modificadas genéticamente, y sin sistema inmune, que de un ser humano que fue aceptado para donación de sangre. Sin embargo no se dispone de evidencia que permita establecer si existe (y en qué dirección) una diferencia en riesgo de infección entre las distintas formas de obtención.

Sobre la diferencia en el perfil de seguridad el fabricante afirma en el inserto, que las trazas de las proteínas de ratón presentes en los factores recombinantes pueden generar reacciones inmunes en los pacientes, incluso anafilaxis; este es un riesgo que no se encuentra presente en los factores plasmáticos.

los factores plasmáticos y recombinantes. En dicha revisión, Anexa a este concepto, no fue posible establecer que existieran diferencias en el riesgo de infección o desarrollo de inhibidores entre los dos tipos de factores.

Dada la incertidumbre que existe actualmente acerca de qué tipo de factor se asocia a una menor probabilidad de desarrollo de inhibidores 19 países aceptaron realizar un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado³. Dicho estudio tiene como objetivo analizar el desarrollo de inhibidores en pacientes que reciben factor recombinante y plasmático. El hecho de que los comités de ética hayan aceptado aleatorizar a los pacientes entre factor recombinante y plasmático es un argumento muy fuerte a favor de la sustituibilidad de los productos en las dos direcciones. Si un producto fuese claramente superior no sería admisible la realización de la aleatorización o se suspendería el mismo.

Adicionalmente en Estados Unidos se decidió proceder a cambiar los pacientes tratados con factor recombinante a recibir factores plasmáticos por la crisis económica⁴. Así mismo, en el Reino Unido se aceptó el uso de factores plasmáticos como respuesta al desabastecimiento de factores recombinantes⁵.

Estos hallazgos suponen tanto la sustituibilidad de los factores plasmáticos a recombinantes como en sentido inverso.

Conviene mencionar que las solicitudes de diferenciación de los factores VIII anti-hemofílicos recombinantes no cumplen los criterios establecidos en la Circular 03 de 2013 pues no presentan una forma farmacéutica ni un sistema de administración distinto al de los factores derivados del plasma. Téngase en cuenta que, si bien Bayer manifiesta que su producto Kogenate® tiene una forma farmacéutica distinta, su solicitud se refiere a la separación de todos los factores recombinantes.

Por otro lado los interesados no presentan argumentos que puedan sustentar que la práctica clínica y la evidencia post-comercialización sustenten restricciones de sustitución asociadas al perfil farmacocinético de las formulaciones.

³ SIPPET Project. Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers.

<http://www.sippet.org/source/home.aspx>

⁴ The impact of the economic downturn and health care reform on treatment decisions for haemophilia A: patient, caregiver and health care provider perspectives. Haemophilia. 2013. Enero 19(1) pp. 51-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23004924>

⁵ Parlamento del Reino Unido.

<http://www.publications.parliament.uk/pa/ld200102/ldhansrd/vo011203/text/11203w06.htm>

Conclusiones

1. Los interesados que se manifestaron aceptan que los factores recombinantes pueden ser sustitutos de los plasmáticos.
2. La evidencia suministrada por los interesados no permite establecer una diferenciación del mercado relevante considerando las excepciones de los literales b ni c del artículo 23 de la circular 03 de 2013 de la CNPMDM.
3. La revisión de la literatura realizada sugiere que no existen elementos suficientes para diferenciar el mercado relevante considerando la tecnología de fabricación o fuente de obtención.
4. Los países incluidos en la referenciación internacional reconocen, en proporciones variables, diferencias de precio entre los factores según fuente de obtención y tecnología de producción.
5. Los factores antihemofílicos VIII con cantidades no terapéuticas del factor de Von Willebrand, deben ser considerados dentro de los mismos mercados relevantes B02BD02.

Decisión

Los factores VIII que corresponden al ATC5 B02BD02 y forma farmacéutica polvo para reconstituir, conforman un solo mercado relevante; independientemente de la forma de obtención o tecnología de producción.

Se incluyen en el mercado relevante ATC5 B02BD02, y forma farmacéutica polvo para reconstituir, aquellos productos que pese a tener un diferente ATC en su registro sanitario contienen FVIII y factor de Von Willebrand en cantidades no terapéuticas, (ni otros principios activos en cantidades terapéuticas).

Se excluyen del mercado relevante ATC5 B02BD02, y forma farmacéutica polvo para reconstituir, aquellos productos que pese a tener el mismo ATC en su registro sanitario contienen FVIII y Factor de Von Willebrand en cantidades terapéuticas.

Para la fijación del PRI se establecerán dos subconjuntos según la forma de obtención del factor (derivado plasmático o recombinante) aplicando lo dispuesto en el Literal a) del artículo 9 de la circular 03 de 2013 de la CNPMDM.

Se adelantarán esfuerzos por buscar la convergencia de precios de los distintos tipos de factores a través de modelos de gestión y negociación nacionales, considerando los hallazgos de la revisión.

Se informará al INVIMA la necesidad de ajustar la clasificación ATC de los registros sanitarios de los factores VIII considerando los contenidos de Von Willebrand.

El análisis de los datos de consumo y ventas sugiere potenciales irracionalidades en el uso del Factor VIII con Von Willebrand en pacientes con Hemofilia A. Se realizarán análisis más detallados para orientar intervenciones que permitan corregir las desviaciones, si existiesen.

Referencias bibliográficas

1. Circular 3 del 2013. Comisión Nacional de Precios de Medicamentos. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/Normatividad/Circular%20Conjunta%200003%20de%202013.pdf>
2. ATC/DDD index 2013. Who Collaborating Center for Drugs Statistics Methodology. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
3. Consulta de la base de datos de los productos. INVIMA. Consulta realizada en noviembre del 2013. Disponible en: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabum.jsp
4. Solicitud-Conformación de mercados relevantes. Laboratorios Baxter®; Noviembre 2013.
5. Cedric Hermans, et al. The case for wider use of recombinant factor VIII concentrates. Critical Reviews in Oncology / Hematology – July 2012 (Vol. 83, Issue 1, Pages 11-20, DOI:10.1016/j.critrevonc.2011.08.001).
6. Federación Mundial de Hemofilia. Enfermedad de Von Willebrand: introducción para médicos de atención primaria. No. 47 página 2 Marzo de 2009, disponible en: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1205.pdf>
7. Sippert Project. <http://www.sippert.org/>
8. Tarantino, MD et al. The impact of the economic downturn and health care reform on treatment decisions for haemophilia A: patient, caregiver and health care provider perspectives. Haemophilia. 2013 Jan;19(1):51-8. doi: 10.1111/hae.12008. Epub 2012 Sep 25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23004924>



9. <http://www.publications.parliament.uk/pa/ld200102/ldhansrd/vo011203/text/11203w06.htm>

Anexo 1. Indicaciones INVIMA vigentes de los factores de la coagulación derivados del plasma

EXPEDIENTE	PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN
28996	Factor de coagulación factor VIII	Tratamiento de la hemofilia en la que esté demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII (tratamiento de la hemofilia A).
35076	Factor anti hemofílico (humano) 220 - 1700 UI	Profilaxis y tratamiento de la hemofilia a en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII. tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI)
64092	Factor anti-hemofílico humano (factor VIII)	Tratamiento de la hemofilia A. en la que esté demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.
64094	Factor anti hemofílico humano (factor VIII)	Profilaxis y tratamiento de la hemofilia.
201884	Factor VIII anti-hemofílico (proteínas totales)	Defectos de coagulación clásica (hemofilia A) con hemorragia severa. Enfermedad de Von Willbrand.
201885	factor VIII anti-hemofílico	Defectos de coagulación de hemofilia clásica (hemofilia A) con hemorragia severa, enfermedad de von Willbrand.
208308	Factor VIII de coagulación humano	Profilaxis y tratamiento de la hemofilia A.
208309	Factor de coagulación de sangre humana VIII	Defectos de coagulación en hemofilia clásica (hemofilia A)
208310	Factor de coagulación de sangre humana VIII	Profilaxis y tratamiento de la hemofilia A
228404	Factor de coagulación de sangre humana VIII	Profilaxis y tratamientos de sangrado en pacientes con hemofilia a (deficiencia congénita del factor VIII) deficiencia del factor VIII, tratamiento de pacientes con anticuerpos contra el factor VIII, profilaxis y tratamiento de sangrado en enfermedad de von Willebrand.
228736	Factor de coagulación de sangre humana VIII	Tratamiento de la hemofilia A, en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII
228737	Fracción de plasma humano con	Tratamiento de la hemofilia A, en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.

EXPEDIENTE	PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN
	factor VIII* (400-600ui)	
228738	Factor VIII actividad	Tratamiento de la hemofilia A , en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.
19900493	Factor VIII de coagulación	Tratamiento de la hemofilia A en la que esté demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII
19900494	Factor VIII de coagulación	Tratamiento y Profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia a (deficiencia congénita del factor VIII) . Deficiencia adquirida del factor VIII, hemofilia con anticuerpos contra el factor VIII.
19919165	factor ocho liofilizado. Factor de von Willebrand.	Usado en el tratamiento de la hemofilia tipo A, prevención y control de la hemorragia y manejo clínico de la enfermedad de von Willebrand.
19935529	factor anti hemofílico (humano) monoclonado 220 - 1700 UI	Profilaxis y tratamiento de la hemofilia en la que este demostrado deficiencia de la actividad del factor VIII .
19963036	factor VIII de coagulación de sangre, concentrado (humano)	Defectos de coagulación en hemofilia clásica (hemofilia A) con hemorragia severa. Enfermedad de von Willebrand.
19963039	Factor VIII de coagulación de sangre, concentrado (humano), actividad c	Defectos de coagulación en hemofilia clásica (hemofilia A) con hemorragia severa. Enfermedad de von Willebrand .
19986294	Factor VIII humano (proteína total máx. 11 mg.)	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) . deficiencia adquirida del factor VIII, hemofilia con anticuerpos contra el factor VIII. tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI)
19919165	Factor ocho liofilizado. Factor de von Willebrand.	Usado en el tratamiento de la hemofilia tipo A , prevención y control de la hemorragia y manejo clínico de la enfermedad de von Willebrand
19935529	Factor anti hemofílico (humano) monoclonado 220 - 1700 UI	Profilaxis y tratamiento de la hemofilia en la que este demostrado deficiencia de la actividad del factor VIII
19963036	Factor VIII de coagulación de sangre,	Defectos de coagulación en hemofilia clásica (hemofilia A) con hemorragia severa. Enfermedad de von Willebrand.

EXPEDIENTE	PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN
	concentrado (humano)	
19963039	factor VIII de coagulación de sangre, concentrado (humano), actividad c	Defectos de coagulación en hemofilia clásica (hemofilia A) con hemorragia severa. Enfermedad de von Willebrand.
19986294	Factor VIII humano (proteína total máx. 11 mg.)	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) . deficiencia adquirida del factor VIII, hemofilia con anticuerpos contra el factor VIII. tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI)
19986298	Factor de coagulación VIII (proteína máx. total 5.5 mg.)	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). deficiencia adquirida del factor VIII, hemofilia con anticuerpos contra el factor VIII. "tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI)"
19986299	Factor VIII humano (total máximo de proteína 22 mg.)	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) . deficiencia adquirida del factor VIII, hemofilia con anticuerpos contra el factor VIII. "tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI)"
20009693	Factor VIII	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) . deficiencia adquirida del factor VIII, hemofilia con anticuerpos contra el factor VIII.
20009694	Factor VIII	Defectos de coagulación en hemofilia clásica (hemofilia A) con hemorragia severa. enfermedad de von Willebrand
20011862	Factor ocho liofilizado. Factor de von Willebrand.	Enfermedad de von Willebrand (VWD). Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con vwf, cuando el tratamiento con DDAVP (1-deamino-8-darginina vasopresina/demopresina) es inefectivo o esta contraindicado. Las mayores indicaciones son: prevención y tratamiento de episodios de sangrado y la prevención y tratamiento de sangrado en cirugías menores. hemofilia A: tratamiento y Profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia a (deficiencia congénita o adquirida del factor VIII) y para el tratamiento del sangrado en procedimiento de cirugía menor.
20011864	Factor ocho liofilizado. Factor de Von Willebrand.	Tratamiento y Profilaxis de hemorragias y en intervenciones quirúrgicas en: pacientes con hemofilia tipo a con inhibidor del factor VIII. pacientes con hemofilia tipo b con inhibidor del factor IX. también es usado en combinación con concentrado del factor VIII en un tratamiento a largo plazo para conseguir la eliminación completa y permanente del inhibidor del

EXPEDIENTE	PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN
		factor VIII y así permitir el tratamiento habitual con concentrado del factor VIII, como con pacientes sin inhibidor. además puede utilizarse en el tratamiento de no hemofílicos con inhibidores adquiridos de los factores VIII, XI y XII. en caso de hemorragias graves o con peligro para la vida. En un caso ha sido utilizado, con éxito, con un paciente con la enfermedad de von Willebrand y con inhibidor.
20018093	(Factor VIII de coagulación no menos de 25 UI / ml (80-120%) asociado con Factor de von Willebrand no menos de 40 UI / ml)	Para prevenir y controlar la hemorragia en pacientes con hemofilia A o enfermedad de von Willebrand.
20022502	Factor VIII de coagulación	Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia A .
20022505	Factor VIII (proteínas totales)	Prevención y control de hemorragias en pacientes con déficit moderado o severo de factor VIII debido a la hemofilia A .
20022583	Factor VIII de coagulación humano	El factor VIII de coagulación humana está indicado para el tratamiento y la prevención de las hemorragias o en situaciones quirúrgicas donde el déficit en factor VIII (hemofilia A) , en pacientes tratados o no anteriormente que no presentan inhibición contra el factor VIII. el tratamiento puede ser seguido por los pacientes que desarrollan una inhibición al factor VIII (anticuerpos neutralizantes) a una tasa inferior de 5 unidades de bethesda (ub) si la respuesta clínica persiste con un aumento de tasa del factor VIII circulante. el factor VIII de coagulación humana está indicado para el tratamiento del inhibidor por inducción de tolerancia inmune. El factane no contiene el factor Willebrand en cantidad.
20028525	Factor VIII anti hemofílico	Para el tratamiento de la hemofilia A con suministros de factor VIII de coagulación de la sangre.
19947689	Factor anti hemofílico (recombinado) formulada con sucrosa.	Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado . tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneo en la hemofilia A y reducir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate bayer® no contiene factor de von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von Willebrand.

EXPEDIENTE	PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN
19947690	Factor anti hemofílico recombinado formulado con sucrosa.	Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis del sangrado . tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneo en la hemofilia A y reducir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate Bayer® no contiene factor de von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von Willebrand.
19947691	Factor anti-hemofílico recombinado (formulado con sucrosa)	Tratamiento de la hemofilia clásica (hemofilia A) en la cual haya una deficiencia comprobada de actividad del factor de coagulación VIII del plasma. en profilaxis de niños con hemofilia a severa
19947689	Factor anti hemofílico (recombinado) formulada con sucrosa	Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis del sangrado. tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneo en la hemofilia a y reducir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate Bayer® no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.
19947690	Factor anti hemofílico recombinado formulado con sucrosa	Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis del sangrado. tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneo en la hemofilia A y reducir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate Bayer® no contiene factor de von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von Willebrand.
19947691	Factor anti hemofílico recombinado (formulado con sucrosa)	Tratamiento de la hemofilia clásica (hemofilia A) en la cual haya una deficiencia comprobada de actividad del factor de coagulación VIII del plasma. En profilaxis de niños con hemofilia A severa.
19993113	Factor VIII recombinante (octocog alfa)	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia tipo A para prevención de hemorragias, tratamiento de hemorragias (hemorragia muscular, hemorragia oral, hemorragia en el área de la cirugía). Esta preparación no contiene factor de von Willebrand por lo tanto no se puede emplear para la enfermedad de von Willebrand.
19993114	Factor VIII recombinante (octocog alfa)	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia tipo A para prevención de hemorragias, tratamiento de hemorragias (hemorragia muscular, hemorragia oral, hemorragia en el área de la cirugía). Esta preparación no contienen factor de von Willebrand por lo tanto no se puede emplear para la enfermedad de von Willebrand.

EXPEDIENTE	PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN
20005015	Moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante) (exceso 15-17%: 294 UI)	Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica) . Xyntha® no contiene el factor von Willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von Willebrand.
20005016	Moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante) (exceso 15-17%: 578 UI)	Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica) . Xyntha® no contiene el factor von Willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von Willebrand.
20009720	Factor anti hemofílico recombinante	El factor anti hemofílico recombinante está indicado en hemofilia tipo A (hemofilia clásica) para la prevención y control de episodios hemorrágicos relacionados con la deficiencia de dicho factor. Indicado en el manejo de pacientes en perioperatorio con hemofilia tipo A. el medicamento puede ser de utilidad terapéutica en pacientes que hayan adquirido inhibidores ahf que no excedan 10 bethesda u/ml. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI).
20010100	Factor anti-hemofílico VIII recombinante (rahf)	Profilaxis y tratamiento de sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII), deficiencia adquirida del factor VIII , profilaxis y tratamiento de sangrado en enfermedad de von Willebrand. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI)
20010101	Factor hemofílico recombinante (rahf)	El factor anti hemofílico recombinante está indicado en hemofilia tipo A (hemofilia clásica) para la prevención y control de episodios hemorrágicos relacionados con la deficiencia de dicho factor. indicado en el manejo de pacientes en perioperatorio con hemofilia tipo a. el medicamento puede ser de utilidad terapéutica en pacientes que hayan adquirido inhibidores ahf que no excedan 10 bethesda u/ml. tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI).
20021928	No aparece descrito	Tratamiento de la hemofilia A y prevención del sangrado . el factor anti hemofílico recombinante no contiene factor de von Willebrand y no está indicado en la enfermedad de Willebrand
20046518	moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)	Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica) . Xyntha® no contiene el factor von Willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von Willebrand.

EXPEDIENTE	PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN
20046519	moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)	Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo a (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica). Xyntha® no contiene el factor von Willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von Willebrand.

Fuente: Desarrollo propio de los autores, basado en los registros sanitarios de los factores de la coagulación publicados en la base de datos del INVIMA. Fecha de consulta: Noviembre 2013(3).

Anexo 2. Indicaciones INVIMA de los factores de la coagulación recombinantes

EXPEDIENTE	PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN
19947689	Factor anti hemofílico (recombinado) formulada con sucrosa	Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis del sangrado . tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneo en la hemofilia A y reducir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate bayer® no contiene factor de von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von Willebrand.
19947690	Factor anti hemofílico recombinado formulado con sucrosa	Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis del sangrado . Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneo en la hemofilia A y reducir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate Bayer® no contiene factor de von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von Willebrand.
19947691	Factor anti-hemofílico recombinado (formulado con sucrosa)	Tratamiento de la hemofilia clásica (hemofilia A) en la cual haya una deficiencia comprobada de actividad del factor de coagulación VIII del plasma. en profilaxis de niños con hemofilia a severa.
19947689	Factor anti hemofílico (recombinado) formulada con sucrosa	Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis del sangrado. tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneo en la hemofilia A y reducir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate Bayer® no contiene factor de von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von Willebrand.
19947690	Factor anti hemofílico recombinado formulado con sucrosa	Tratamiento de la hemofilia A y profilaxis del sangrado. tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneo en la hemofilia A y reducir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico. Kogenate Bayer® no contiene factor de von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von Willebrand.
19947691	Factor anti hemofílico recombinado (formulado con sucrosa)	Tratamiento de la hemofilia clásica (hemofilia A) en la cual haya una deficiencia comprobada de actividad del factor de coagulación VIII del plasma . En profilaxis de niños con hemofilia A severa.
19993113	Factor VIII recombinante (octocog alfa)	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia tipo A para prevención de hemorragias, tratamiento de hemorragias (hemorragia muscular, hemorragia oral, hemorragia en el área de la cirugía). Esta preparación no contiene factor de von Willebrand

		por lo tanto no se puede emplear para la enfermedad de von Willebrand.
19993114	Factor VIII recombinante (octocog alfa)	Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con: hemofilia tipo A para prevención de hemorragias, tratamiento de hemorragias (hemorragia muscular, hemorragia oral, hemorragia en el área de la cirugía). Esta preparación no contiene factor de von Willebrand por lo tanto no se puede emplear para la enfermedad de von Willebrand.
20005015	Moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante) (exceso 15-17%: 294 UI)	Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica) . Xyntha® no contiene el factor von Willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von Willebrand.
20005016	Moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante) (exceso 15-17%: 578 UI)	Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica) . Xyntha® no contiene el factor von Willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von Willebrand.
20009720	Factor anti hemofílico recombinante	El factor anti hemofílico recombinante está indicado en hemofilia tipo A (hemofilia clásica) para la prevención y control de episodios hemorrágicos relacionados con la deficiencia de dicho factor. indicado en el manejo de pacientes en perioperatorio con hemofilia tipo A. el medicamento puede ser de utilidad terapéutica en pacientes que hayan adquirido inhibidores ahf que no excedan 10 bethesda u/ml. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI).
20010100	Factor anti-hemofílico VIII recombinante (rahf)	Profilaxis y tratamiento de sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII), deficiencia adquirida del factor VIII , profilaxis y tratamiento de sangrado en enfermedad de von Willebrand. Tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI)
20010101	Factor anti-hemofílico recombinante (rahf)	El factor anti hemofílico recombinante está indicado en hemofilia tipo A (hemofilia clásica) para la prevención y control de episodios hemorrágicos relacionados con la deficiencia de dicho factor. indicado en el manejo de pacientes en perioperatorio con hemofilia tipo a. el medicamento puede ser de utilidad terapéutica en pacientes que hayan adquirido inhibidores ahf que no excedan 10 bethesda u/ml. tratamiento de inmunotolerancia inducida (sigla en inglés ITI).
20021928	No aparece descrito	Tratamiento de la hemofilia A y prevención del sangrado . el factor anti hemofílico recombinante no contiene factor de von Willebrand y no está indicado en la enfermedad de Willebrand

20046518	Moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)	Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica) . Xyntha® no contiene el factor von Willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von Willebrand.
20046519	Moroctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)	Xyntha® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia tipo A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica) . Xyntha® no contiene el factor von Willebrand, por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von Willebrand.

Fuente: Desarrollo propio de los autores, basado en los registros sanitarios de los factores de la coagulación publicados en la base de datos del INVIMA. Fecha de consulta: Noviembre 2013(3).