

# Uso adecuado de Factor VIII en el tratamiento de la hemofilia A

Informe 7 / 2005

Appropriate use of Factor VIII in the treatment of haemophilia A.  
Executive Summary

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía



**Consejería de Salud**  
**Agencia de Evaluación de**  
**Tecnologías Sanitarias de**  
**Andalucía**  
**Conferencia de Consenso**

**Uso adecuado de Factor VIII en  
el tratamiento de la hemofilia A**

Sevilla, mayo 2005

Informe 7 / 2005



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1  
41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)  
Teléfono +34 955006638, Fax +34 955006677  
Email: [aetsa.csalud@juntadeandalucia.es](mailto:aetsa.csalud@juntadeandalucia.es)

## **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

Directora: Purificación Gálvez Daza

[www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA](http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA)

### **Autores:**

Juan Ramón Lacalle, Eduardo Briones Pérez de la Blanca, M<sup>a</sup> Luz Buzón Barrera, Manuel Barrios García, Isabel Heiniger Mazo.

**Documentación:** Antonio Romero Tabares y M<sup>a</sup> Jesús Pírez Díaz.

### **Panel de Expertos:**

- Dr. Javier Bautista Paloma Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- Dr. José Miguel Cisneros Herreros. Unidad de Infecciosos. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas.
- Dr. José M<sup>a</sup> De Pablos Gallego. Jefe del Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
- Dr. Antonio Fernández Montoya. Director del Centro Regional de Transfusión Sanguínea.
- Dra. M<sup>a</sup> José Gutiérrez Pimentel. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia.
- Dr. Ángel León Lara. Jefe del Servicio de Hematología. Hospital de Jerez.
- Dra. Eva Mingot Castellano. FEA de Hematología. Complejo Hospitalario Carlos Haya.
- Dra. Rosario Pérez Garrido. Unidad de Hemofilia. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- Dr. Francisco Velasco Gimena. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Reina Sofía.
- Dr. Vicente Vicente García. Director del Centro Regional de Hemodonación de Murcia. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea.
- Dra. Ana Villar. Servicio de Coagulopatía. Hospital Universitario La Paz.
- Dra. Monserrat Vinuesa Vilella. Sección de Coagulación. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- Dr. Juan Ignacio Ynfante Milá. Farmacéutico. Hospital Juan Ramón. Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria.

ISBN: 689-7365-7

Depósito Legal: SE-1535-06

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no tienen intereses comerciales o de otro tipo que pudieran competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

*Agradecimientos:*

*Este informe ha sido posible gracias a la colaboración de muchas personas, especialmente de los profesionales que han participado en el panel de expertos con su trabajo, entusiasmo y aportaciones.*

*Queremos también agradecer especialmente la colaboración de la Sociedad Española de Transfusión Sanguínea, de la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia, de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas, así como de la Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria apoyando y designando a sus representantes.*

*Finalmente, la difícil coordinación de los participantes en el panel no hubiera sido posible sin excelente trabajo de secretaría y coordinación de M<sup>a</sup> José Gamero y Concepción Rivero.*

## ÍNDICE

RESUMEN EJECUTIVO .....	5
EXECUTIVE SUMMARY .....	8
INTRODUCCIÓN.....	11
Enfoque .....	12
MATERIAL Y MÉTODOS .....	14
Métodos de la conferencia de consenso .....	14
Criterios para la elección de panelistas (método RAND / UCLA).....	15
Método de la revisión .....	15
RESULTADOS .....	18
Revisión de la literatura .....	18
Indicaciones y adecuación: resumen de la reunión del panel de expertos.....	25
Resultados del panel .....	27
RECOMENDACIONES .....	29
REFERENCIAS .....	30
APÉNDICES.....	36
Apéndice 1. Definiciones y términos más frecuentes.....	36
Apéndice 2. Número de publicaciones identificadas en la búsqueda.....	37
ANEXOS.....	38
1.- Puntuaciones de segunda ronda.....	38
2.- Puntuaciones de primera ronda .....	42

## RESUMEN EJECUTIVO

**Introducción:** Las posibilidades de elección entre diferentes preparados en el tratamiento de la hemofilia han evolucionado rápidamente en los últimos años, a la vez que se han producido avances tecnológicos dirigidos a hacer estos productos más seguros y eficaces. Sin embargo, aún se mantienen importantes incógnitas por resolver en cuanto al balance entre riesgos y beneficios, así como en las indicaciones específicas de cada uno de los preparados. Este informe toma como punto de partida y actualiza el elaborado en el año 2000, presentando los resultados del panel, e incluyendo en primer lugar una revisión sistemática de la literatura que sintetiza los estudios más relevantes previo análisis de su relevancia, rigor científico y calidad metodológica.

**Métodos:** al igual que en el panel anterior, se siguió el método RAND/UCLA, que permite combinar la evidencia científica disponible con el mejor juicio de los expertos. Para cada indicación clínica, el experto expresa su opinión de forma cuantitativa, sobre la adecuación de un procedimiento. Una indicación se considera **adecuada** cuando los beneficios para el paciente superen por margen suficientemente amplio a los posibles riesgos o consecuencias negativas. Por el contrario, una indicación se califica como **inadecuada** cuando pueda preverse que los riesgos superan a los beneficios. Se usa una escala de puntuación de uno a nueve.

Para la revisión de la literatura se realizó una búsqueda de estudios en el período 1999-junio 2004, usando estrategias predefinidas. La exploración documental para hallar los documentos potencialmente útiles se realizó mediante: búsqueda automatizada en MEDLINE y Cochrane Library; búsqueda manual de los índices de publicaciones especializadas: Blood y Haemophilia. También se consultaron los catálogos de publicaciones de las agencias de la red INAHTA, de la EMEA y de la FDA y finalmente revisión secundaria de las listas de referencias aparecidas en la literatura relevante recuperada. Se incluyeron publicaciones en español, francés, inglés e italiano, y se limitó a ensayos clínicos, estudios de seguimiento, revisiones (narrativas o sistemáticas), guías de práctica clínica y estudios de resultados, excluyendo editoriales y cartas al editor.

### Resultados:

#### 1) Revisión de la literatura

En ninguno de los estudios analizados se ha comparado directamente la **eficacia** de los dos tipos de preparados y sólo se valora recurriendo a estudios farmacocinéticos. De acuerdo con esos criterios, no parecen existir diferencias sustanciales y los dos tipos de preparados se pueden considerar equivalentes.

En cuanto a la **seguridad viral**, los actuales concentrados de factor VIII de origen plasmático están sometidos a métodos y procedimientos de doble inactivación dirigidos a la eliminación de virus, especialmente al virus VIH, no habiéndose descrito seroconversiones hasta la actualidad. Por otro lado, la posibilidad de transmisión vía sanguínea de las Encefalopatías Espongiformes de Transmisión Humana (EETH) es objeto de intenso debate y estudio en la actualidad, especialmente en el Reino Unido, donde podría existir la posibilidad de transmisión relacionada con transfusiones. En los preparados recombinantes de primera y segunda generación se detecta la presencia de sustancias biológicas de origen humano, aunque los estudios de farmacovigilancia parecen indicar que se trata de productos altamente seguros. Los de tercera generación han evitado este problema, aunque no puede afirmarse que se haya despejado completamente la posibilidad de transmisión de virus animales o de virus desconocidos hasta ahora.

Se dispone de varias evidencias publicadas en el período que cubre esta revisión sobre incidencia de **inhibidores** en hemofílicos tratados con recombinante o con derivado plasmático. Esos estudios son de seguimiento, aunque en ningún caso realizan comparaciones directas entre los dos tipos de concentrados. También se han publicado una revisión narrativa y una revisión sistemática, ésta con gran validez metodológica, para resumir los resultados de los estudios antes indicados, evaluando los factores que pueden influir en la aparición de inhibidores. El riesgo acumulado estimado en distintos estudios es muy variable, oscilando entre 0% y 39%, con valores más alto en los pacientes con hemofilia A severa, así como en aquellos a los que se cambia en el tipo de factor y los pacientes tratados con varios preparados. Asimismo existen diferencias importantes entre los distintos preparados, siendo el riesgo más bajo en los pacientes no tratados previamente (PNP) que empiezan a recibir factor VIII plasmático comparándolos con los pacientes cuyo primer tratamiento es factor VIII recombinante.

## 2) Reunión del panel de expertos

Durante la reunión se presentó la metodología de adecuación RAND-UCLA, se establecieron los objetivos y el método de trabajo del panel. El contenido de los cuadernillos de la segunda ronda de puntuación de escenarios y la revisión de la literatura fueron objeto de discusión y se realizaron aclaraciones y comentarios sobre la definición de términos. A continuación, se propusieron aportaciones a la revisión de la literatura y se acordaron modificaciones en la estructura de los escenarios.

Se discutió ampliamente sobre la conveniencia de hacer distinciones respecto de la infección por VIH como elemento en la toma de decisiones. Aunque existen motivos históricos que pudieron justificarlo, actualmente no existen argumentos clínicos que se relacionen con el estado de infección VIH a la hora de indicar un tipo de concentrado. Se aceptó por consenso la propuesta de fusionar los escenarios de estos apartados, dejando fuera este criterio. También se decidió eliminar las indicaciones de tratamiento intermitente por considerarlo innecesario, permaneciendo sólo las indicaciones de tratamiento a demanda y profilaxis. En los recombinantes de tercera generación, el panel decidió no

incluir los escenarios de pacientes sin tratamiento previo por la escasa experiencia existente.

En cuanto a las puntuaciones, el panel consideró adecuado el uso de Factor VIII plasmático en pacientes previamente tratados, tanto para tratamiento a demanda como para profilaxis, mientras que en estos casos el recombinante de segunda generación recibió la calificación de dudoso. En general, se consideró adecuada la indicación de Factor VIII recombinante de segunda generación en pacientes previamente no tratados, mientras que el plasmático recibió la calificación de dudoso en estos escenarios para la hemofilia moderada y grave. Los preparados recombinantes de primera generación recibieron la calificación de inadecuados en todos los escenarios. Los de tercera generación sólo se votaron para el tratamiento a demanda, recibiendo calificación de dudoso con desacuerdo.

### **Recomendaciones:**

- Reforzar los sistemas de vigilancia epidemiológica y control de hemoderivados ya existentes, con especial énfasis en la posibilidad de que se produzcan cambios en el grado de riesgo de transmisión de diferentes agentes infecciosos.
- Mejorar los sistemas de información asistenciales y de gestión referentes al tratamiento de la hemofilia y a la situación de los pacientes.
- Especificar medidas para la comunicación de efectos adversos a los sistemas de farmacovigilancia, especialmente en lo relativo al desarrollo de inhibidores.
- Profundizar en las medidas de mejora de la prescripción y la dispensación siguiendo los principios de uso adecuado de los medicamentos, así como las que faciliten el uso racional de los recursos.
- Promover la difusión de información independiente y objetiva a los pacientes hemofílicos acerca de la evidencia científica sobre eficacia y seguridad viral de los distintos concentrados.

## EXECUTIVE SUMMARY

**Abstract:** The number of different preparations available for the treatment of haemophilia has increased rapidly in recent years and the technological advances which have taken place aimed at making these products safer and more effective have led to an improvement in existing recombinant products. However, there are still important unknown factors as regards the balance between risks and benefits as well as the specific indications of each preparation.

This report uses as a reference and updates the study carried out in 2000. The work carried out by the panel is presented and includes a systematic review of the literature with a synthesis of the results of the most relevant published studies to date; this information was compiled after close examination for relevance, scientific rigour and methodological quality.

**Methods:** as with the previous panel, the RAND/UCLA method was used, which allows the combining of available scientific evidence with the best expert judgement. The experts quantitatively express their opinion on each clinical indication as regards procedure appropriateness. An indication is considered **appropriate** when the benefits for the patient sufficiently outweigh possible risks or negative consequences. Otherwise, an indication is rated as **inappropriate** *when it is predicted that the risks outweigh the benefits*. A rating scale of one to nine is used.

Review of the literature was carried out by searching for studies in the period 1999 – 2004 using predefined strategies. The search to find potentially useful documents was carried out by means of: automated searches in MEDLINE and the Cochrane Library; manual searches in the indexes of specialised publications: Blood and Haemophilia. Publication catalogues of the INAHTA, EMEA and the FDA were also consulted. This was followed by a second review of all reference lists from the selected relevant material. Publications in Spanish, French, English and Italian were included and were limited to clinical trials, follow-up studies, narrative or systematic reviews; editorials and letters to the editor were excluded.

### **Results:**

#### ***Review of literature***

The **efficacy** of the two types of products is not directly compared in any of the reviewed studies; it is only assessed via pharmacokinetic studies. In accordance with these criteria, no substantial differences appear to exist and the two types of preparations can be considered equivalent.

As regards viral security, the current plasma-derived Factor VIII concentrates undergo double virus inactivation methods and procedures (especially for the HIV virus) which have remarkably improved security margins - there have been no recorded seroconversions to date. On the other hand, the possibility of blood transmission of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies (HTSE) is the subject of intense debate and study especially in the United Kingdom where the possibility of transfusion-related transmission exists.

Biological substances of human origin are detected in first and second generation recombinant preparations although pharmacovigilance studies appear to indicate that these products are quite safe. Third generation recombinant preparations have avoided this problem, although the possibility of transmission of animal or unknown viruses has not yet been completely excluded.

In the period covered in this review there is a lot of published evidence on inhibitors in haemophiliacs treated with recombinant or plasma-derived products. These are follow-up studies, but direct comparisons between the two types of concentrates were not included in any of the cases. A narrative review and a systematic review have also been published – the latter is of great methodological validity – summarising the results of these studies and assessing the factors which can influence the appearance of inhibitors.

The estimated accumulated risk in different studies oscillates between 0% and 39% with higher risk involved in the case of severe haemophilia A patients, patients who are given a change of factor type and patients treated with several preparations. There are also important differences in the different preparations, with the lowest risk in previously untreated patients (PUP) who begin receiving plasma-derived Factor VIII compared to patients whose initial treatment was with recombinant Factor VIII.

### ***Panel of experts meeting***

The RAND/UCLA appropriateness methodology was presented at the meeting and the panel work objectives and methods were defined. The content of the notebooks from the second round of scenario scores and review of the literature were discussed, definition of terminology was also discussed and clarified. Contributions to the review of literature were then proposed and modifications to the structure of the scenarios were agreed on.

The advisability of making distinctions regarding HIV infection as a decision-making factor was widely discussed. Although there are historic reasons to justify it, currently there are no clinical arguments relating the state of HIV infection with the prescription of a given type of concentrate. The proposal to fuse the scenarios in these sections and leave out this criterion was accepted by consensus. It was also decided to eliminate the indications of intermittent treatment as this was considered unnecessary and maintain only indications of on-demand treatment and prophylaxis. In the case of third generation recombinants, it was agreed by panel members that previously untreated patient scenarios were not included due to the limited experience currently available on these patients.

As regards ratings, the panel considered that the use of plasma-based Factor VIII is appropriate in previously treated patients in cases of on-demand treatment and prophylaxis. However, in these cases, second generation recombinant was considered doubtful. In general, the prescription of second generation Factor VIII recombinant was considered appropriate in previously untreated patients, while plasma-derived Factor VIII was considered doubtful in these scenarios for moderate and severe haemophilia. The first generation recombinant preparations were classed

as inappropriate in all scenarios. Third generation recombinants were only advised for on-demand treatment and this was classed as doubtful with disagreement.

**Recommendations:**

- Reinforcement of epidemiological surveillance systems and control of already existing haemoderivatives with special emphasis on the possibility of changes occurring in the risk of transmission of different infectious agents.
- Improvement of healthcare and management information systems regarding haemophilia treatment and the situation of patients.
- Definition of the measures to be adopted in order to provide the pharmacovigilance systems with information on adverse effects, especially regarding the development of inhibitors.
- Improvement in prescription and dispensing in accordance with the principles of the correct use of medication and measures to facilitate the rational use of resources.
- Promote the diffusion of independent, objective information to haemophilic patients about scientific evidence on the effectiveness and viral safety of the different products.

## INTRODUCCIÓN

Las posibilidades de elección entre diferentes preparados en el tratamiento de la hemofilia han evolucionado rápidamente en los últimos años, a la vez que se han producido avances tecnológicos dirigidos a hacer estos productos más seguros y eficaces. Buena parte de estos avances empezaron a estar disponibles en nuestro país con posterioridad a la elaboración de protocolos y consensos por el Ministerio de Sanidad, en el año 1993 (46) y del Servicio Andaluz de Salud, en 1994 (3). En el año 1999 se llevó a cabo un panel de expertos coordinado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) (15). En estos años se han publicado también algunas guías y documentos de consenso, entre las que cabe destacar la del Centro de Hemofilia del Reino Unido (66), publicada en 2003. En ese documento se revisa la indicación de los diferentes preparados y en particular los de los nuevos productos de tipo recombinante. Sin embargo, aún se mantienen importantes incógnitas por resolver en cuanto a los riesgos y beneficios y a las indicaciones precisas de cada uno de los preparados.

Para abordar estos problemas, este documento toma como punto de partida el elaborado en el año 2000 por la AETSA que incluye una revisión de la literatura y los resultados de un panel de expertos (15). En el tiempo transcurrido desde aquel panel se han introducido nuevos productos en el mercado, se han publicado nuevos estudios acerca de los resultados obtenidos con diferentes tipos de factor VIII y con varias modalidades de tratamiento. Alguno de los interrogantes que se mantienen en este momento en el tratamiento de los pacientes con Hemofilia A son: respecto a su indicación (a demanda o como profilaxis), sobre qué tipo de Factor VIII se debe utilizar (plasmático o recombinante) en cada situación clínica del paciente hemofílico (previamente no tratado, tratado VIH negativo o tratado VIH positivo) y las implicaciones según la gravedad. El esfuerzo investigador se ha orientado principalmente hacia la seguridad de los preparados, en sus dos facetas: frecuencia de transmisión de infecciones virales y aparición de inhibidores.

Para ilustrar la situación actual, los datos de consumo de preparados en los hospitales del Servicio Andaluz de Salud indican que en el año 2003, el 45,6% de las dispensaciones de preparados realizadas fueron tratados con factor recombinante y el resto con derivados plasmáticos. El coste anual del tratamiento con factor recombinante supuso un importe cercano a los 7,4 millones de euros sobre el total de 12,5 millones de euros que supuso el tratamiento de todos los hemofílicos. De estos datos se deduce que mientras la mayoría de hemofílicos se trataron con derivados plasmáticos, la mayor proporción del gasto corresponde al tratamiento con recombinante.

Desde que se reunió el panel de expertos promovido por AETSA, se han comercializado nuevos preparados recombinantes. Frente a los primeros preparados recombinantes, llamados de "primera generación", en los que se añade albúmina humana como estabilizante y se usa suero bovino, han aparecido los de segunda generación, en los que se eliminó la

albúmina aunque se añaden proteínas animales al medio de cultivo; Y más recientemente, las de tercera generación, en las que casi se han eliminado las proteínas animales del medio de cultivo.

Simultáneamente, se han introducido mejoras de las técnicas de purificación de los derivados plasmáticos, con la doble inactivación, para minimizar la transmisión viral, y que permiten manejar estos preparados con un gran margen de seguridad.

Todos estos avances han ampliado las posibilidades de tratamiento y de elección para médicos y pacientes, pero también pueden aumentar los costes, haciendo que las decisiones sean cada vez más complejas.

La necesidad de aportar material para intentar responder a las interrogantes mencionadas justifica que se haya convocado un nuevo panel de expertos para examinar estas cuestiones. Para ello se ha preparado una revisión actualizada de la literatura que considere, por un lado, la aparición de nuevos preparados, y por otro la publicación de nuevas evidencias científicas sobre los aspectos de eficacia y seguridad.

## ENFOQUE

Este documento recoge los resultados de la Conferencia de Consenso y pretende servir de apoyo y de referencia para facilitar las decisiones a los profesionales implicados en la asistencia a los pacientes hemofílicos. Se presentan los trabajos elaborados por el panel, incluyendo en primer lugar una revisión sistemática de la literatura que sintetiza los resultados de los estudios más relevantes publicados hasta la fecha, tras haber examinado su relevancia, rigor científico y calidad metodológica.

El contenido de este documento se ha estructurado en tres grandes apartados. En primer lugar se presenta la revisión de la literatura, dirigida a proporcionar nuevas evidencias publicadas, ampliando la búsqueda disponible para el anterior panel, hasta el año 2004. En la siguiente sección se detallan los escenarios clínicos acordados por el grupo de expertos en los que es necesario tomar decisiones sobre los preparados y las puntuaciones del panel sobre la adecuación de tratamiento en cada una de ellas. Las calificaciones de adecuación en cada escenario son los principales resultados de la conferencia de consenso y se espera que sirvan como guía de apoyo a la decisión en los diferentes niveles. Por último se recogen algunas recomendaciones generales respecto al abordaje del problema que fueron aportadas por los miembros del panel. Además se han incluido unos anexos con distinta información relacionada con el panel.

La adecuación de uso del factor VIII se obtiene como un balance entre los resultados favorables (beneficios) y los resultados negativos (riesgos o complicaciones). En cuanto a los beneficios, hay que considerar la eficacia de los distintos productos disponibles. A diferencia de lo que ocurre con otros agentes terapéuticos, la eficacia de estos preparados se evalúa por la equivalencia farmacocinética con otros productos ya autorizados, y no por comparación entre productos.

La aparición de complicaciones incluye infecciones virales y desarrollo de inhibidores. La frecuencia de estas complicaciones es muy baja, y dado que la mayoría de los ensayos clínicos sobre estos productos reclutan a número pequeño de pacientes, es difícil detectar un número suficiente de casos. Por esa razón, se recurre a estudios observacionales o de seguimiento post-comercialización para evaluar el riesgo asociado a cada tipo de preparado.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### MÉTODOS DE LA CONFERENCIA DE CONSENSO

Al igual que en el panel anterior, se decidió seguir el método RAND / UCLA, ya que permite combinar la mejor evidencia científica disponible con el mejor juicio de los expertos. Se encuadra dentro de las llamadas “técnicas de consenso”, y concretamente se basa en una modificación de una de esas técnicas, el método Delphi.

El método permite combinar las opiniones de una serie de expertos que se constituyen en un panel para discutir la utilización de un procedimiento médico. Para ello, el método incluye unas etapas que se cumplen sistemáticamente y una serie de criterios explícitos que se aplican en el desarrollo del panel.

Las etapas que se contemplan en este método son las siguientes:

1. Preparar una revisión de la literatura relevante.
2. Elaborar de una lista de miniescenarios o indicaciones clínicas que reflejen lo mejor posible los tipos de pacientes que se dan en la práctica cotidiana. Deben abarcar todo el espectro del problema tratado y ser excluyentes entre sí.
3. Seleccionar los expertos para el panel en base a criterios explícitos.
4. Primera ronda de calificación por los expertos sobre la adecuación de las posibles intervenciones, de forma personalizada y sin interacción entre ellos.
5. Analizar los datos y agregar estadísticamente las puntuaciones.
6. Reunión del Panel de Expertos: retroalimentación de puntuaciones, clarificación y discusión de aspectos relevantes y segunda ronda de puntuación

Para cada indicación clínica, el experto expresa su opinión de forma cuantitativa, sobre la adecuación de un procedimiento. Una indicación se considera **adecuada** cuando los beneficios para el paciente superen por margen suficientemente amplio a los posibles riesgos o consecuencias negativas. Por el contrario, una indicación se califica como **inadecuada** cuando pueda preverse que los riesgos superan a los beneficios. Se usa una escala de puntuación de uno a nueve. Las puntuaciones próximas a nueve indican que la indicación es adecuada, y las que están cercanas a uno, que es inadecuada. Los valores entre cuatro y seis se califican como dudosos, y expresan que el experto no tiene un criterio definido sobre la indicación.

Entre las ventajas que aporta este método frente a otros podemos mencionar:

- permite combinar la confidencialidad en las opiniones de los expertos con la iteración y retroalimentación controlada de la información.
- posibilita el que afloren puntos en los que existen discrepancias o no existen evidencias suficientes para cimentar un acuerdo.
- presenta capacidad para resumir las distintas opiniones utilizando medidas estadísticas
- aumenta la reproducibilidad y comparación de las conclusiones obtenidas.

## CRITERIOS PARA LA ELECCIÓN DE PANELISTAS (MÉTODO RAND / UCLA)

Multidisciplinario: debe incluir al amplio espectro de profesionales implicados reflejando la variedad de diferentes especialidades. Esto incluye tanto a los que diagnostican y tratan a los pacientes y deciden sobre el tratamiento, además de los que realizan el seguimiento posterior, así como expertos en farmacia, enfermedades infecciosas, etc.

Se ha consultado a las sociedades científicas implicadas para que nominen una parte de los panelistas, solicitando una lista sobre la que poder elegir. El número de expertos puede oscilar entre 9 y 15. Los criterios deseables son:

- Liderazgo clínico y científico reconocido
- Diversidad geográfica
- Diversidad en el tipo de hospital y servicio
- Capacidad de trabajo en equipo, ausencia de visiones rígidas.
- Ausencia de conflicto de intereses, entendidos como aquellas situaciones, en la que puede encontrarse cualquier profesional, cuando su posición ante un problema puede verse influenciada por un interés secundario (tales como obtención de un beneficio económico o similar) que le induzca a estar claramente a favor o en contra.

## MÉTODO DE LA REVISIÓN

Se realizó una búsqueda en Medline para el período 1999-junio 2004, usando las estrategias de búsqueda que se presenta en la tabla.

Para valorar la calidad de las evidencias, en las búsquedas incluyeron términos para los distintos tipos de diseños de estudios.

Los resúmenes de las referencias identificadas en el primer paso sirvieron para seleccionar aquellas que iban a ser consideradas para su inclusión en la revisión. Esta tarea fue realizada por un único lector.

En un tercer paso, se consultaron las referencias citadas en cada uno de los artículos considerados para tratar de identificar estudios que pudieran incluirse en la revisión.

La exploración documental para hallar los documentos potencialmente útiles se realizó mediante:

1. Búsqueda automatizada en MEDLINE, y Cochrane Library.
2. Búsqueda manual de los índices de publicaciones especializadas: Blood y Haemophilia.
3. Consulta manual y vía Internet de los catálogos de publicaciones de las agencias de la red INAHTA, de la EMEA y de la FDA.
4. Revisión secundaria de las listas de referencias aparecidas en la literatura relevante recuperada.

Las versiones de MEDLINE correspondieron a las editadas por OVID en 1999 hasta junio de 2004. La consulta se realizó mediante interfaz WinSpirs. La estrategia de búsqueda aplicada en Medline es la siguiente:

#1	explode "Factor-VIII"	/ without-subheadings, administration-and-dosage, adverse-effects, agonists, antagonists-and-inhibitors, cerebrospinal-fluid, classification, contraindications, drug-effects, diagnostic-use, economics, immunology, metabolism, pharmacology, physiology, pharmacokinetics, poisoning, radiation-effects, supply-and-distribution, standards, toxicity, therapeutic-use
#2	"Recombinant-Proteins"	/ without-subheadings, administration-and-dosage, adverse-effects, agonists, antagonists-and-inhibitors, blood, cerebrospinal-fluid, classification, contraindications, drug-effects, diagnostic-use, economics, immunology, metabolism, pharmacology, pharmacokinetics, poisoning, radiation-effects, supply-and-distribution, standards, toxicity, therapeutic-use
#3	"Hemophilia"/ all subheadings	
#4	(kogenate or recombinate or monoclate) in ti,nm	
#5	(#1 or #2 or #4) and #3	

Cuando fue necesario, y con el fin de obtener documentos realizados con metodología u objetivos concretos, se utilizaron "filtros metodológicos", que consisten en estrategias específicas que se usan en combinación con las estrategias más sensibles que identifican las

referencias sujetas a nuestro estudio. En nuestro caso, para las búsquedas en MEDLINE, con el objeto de extraer de ellas las guías de práctica clínica, revisiones, meta-análisis, ensayos clínicos, etc, se utilizaron filtros metodológicos adaptados de la biblioteca del **Institute of Health Sciences de Oxford**.

#### **Limitaciones de la búsqueda:**

Se incluyeron referencias publicadas desde 1999 hasta junio de 2004. Con respecto al idioma se incluyeron publicaciones en español, francés, inglés e italiano.

Se han excluido de la presente revisión aquellos estudios que valoran distintas formas de tratamiento para eliminar los inhibidores del factor VIII. Tampoco se han considerado los estudios que valoran el grado de inmunocompetencia en los pacientes VIH+, ya que actualmente se considera que esa característica no influye sobre la eficacia.

#### **Tipos de publicaciones:**

Se han limitado a ensayos clínicos, estudios de seguimiento, revisiones (narrativas o sistemáticas), guías de práctica clínica y estudios de resultados. Se han excluido editoriales y cartas al editor.

Además se han consultado las páginas web de las principales compañías que producen algún tipo de preparado. Igualmente, se han hecho búsquedas en los portales de las dos principales agencias de control de fármacos, FDA y EMEA, para localizar información científica relacionada con los preparados autorizados por cada una de ellas.

## RESULTADOS

### REVISIÓN DE LA LITERATURA

#### Eficacia

*¿Es igual la eficacia del FVIIIr que el FVIIIp?*

En ninguno de los estudios revisados se comparan directamente la eficacia de los dos tipos de preparados. La eficacia se valora recurriendo a estudios farmacocinéticos que demuestren que sus características farmacocinéticas sean equivalentes a las de otros preparados, conforme a las recomendaciones de las principales agencias reguladoras de fármacos (18). Las características que se recomiendan son la vida media, el área bajo la curva, el aclaramiento y la recuperación in vivo. Esta última se determina valorando la coagulación después de la infusión, y si los niveles son equivalentes a los encontrados in Vitro, se considera que es igual de eficaz.

De acuerdo con esos criterios, no parecen existir diferencias sustanciales y los dos tipos de preparados se pueden considerar equivalentes (69). Sin embargo, en algunos estudios con preparados recombinantes se han encontrado valores de recuperación por debajo de lo esperado (35).

Junto a las anteriores, los criterios clínicos de eficacia hemostática (capacidad para resolver con éxito episodios de sangrado; eficacia como profilaxis y en situaciones especiales como cirugía) también permiten afirmar la equivalencia de estos dos tipos de factores (1) (5) (14) (63) (69).

La inclusión de una fase de inactivación térmica, junto con la inactivación mediante solventes / detergentes no parece alterar las medidas farmacocinéticas de eficacia (16) (55) (68).

#### Tratamiento a demanda y profiláctico

La artropatía es una de las principales consecuencias de la hemofilia, incapacitando al paciente, y afectando a su calidad de vida. Por ello, es el principal objetivo del tratamiento. El tratamiento a demanda se ha demostrado eficaz para enlentecer la progresión de la artropatía, pero no logra evitar su aparición.

El tratamiento profiláctico, con administración periódica (2-3 veces / semana) de factor VIII, se ha propuesto como la forma más eficaz para prevenir la artropatía. Su beneficio se manifiesta por una reducción del riesgo de sangrado y de aparición de artropatía hemofílica (9) (22). Con respecto a la calidad de vida de los pacientes que reciben este tipo de tratamiento, hay un estudio observacional que encuentra valores más altos en casi todas las dimensiones de la escala SF-36 (54). Estos resultados más favorables permanecen después de tener en cuenta si el paciente era VIH positivo y la severidad de la hemofilia. Actualmente está en marcha un

ensayo aleatorio controlado (27), el estudio ESPRIT, en el que se compara la seguridad y eficacia del tratamiento a demanda frente al profiláctico. Está previsto que la duración del seguimiento sea de 10 años, y se han incluido hasta ahora a 45 pacientes, de edades entre 1 y 7 años con hemofilia severa. Pero no se dispondrá de resultados hasta dentro de unos años.

El tratamiento profiláctico requiere dosis más altas que el tratamiento a demanda, implicando un coste económico elevado. Sin embargo, en un estudio de seguimiento de 155 pacientes, observados durante una media de 23 años, el consumo fue similar en los tratados a demanda y en los que recibieron el tratamiento profiláctico, pero en los segundos la artropatía fue menos frecuente (23). El objetivo en el tratamiento profiláctico es conseguir que el nivel mínimo de factor VIII sea superior al 1% (0,01 U/l). Las dosis administradas deben adaptarse a las variaciones individuales, y evaluarse periódicamente (11)(21). Todo ello explica que la aplicación del tratamiento profiláctico sea limitada, y que únicamente los países escandinavos lo hayan adoptado como el tratamiento estándar para los niños con hemofilia severa.

Existe discusión con respecto a si el tratamiento debe iniciarse en edades muy jóvenes, o puede retrasarse hasta que se hayan producido una o dos hemorragias articulares. A ello hay que añadir que no existe acuerdo acerca de si debe administrarse altas dosis de preparado o si se opta por una dosificación intermedia.

Existe una laguna de conocimiento en este tema, dado que no se han encontrado estudios que comparen directamente la eficacia de los preparados plasmáticos frente a los recombinantes en el tratamiento profiláctico. Pero si se dispone de evidencias que comparan dos formas de recombinante: la molécula completa (FL-FVIII) y el factor VIII con el dominio B eliminado (BDD-FVIII). Las evidencias se han recogido y analizado en un meta-análisis (29). Mientras que la segunda se produce únicamente por técnicas recombinantes, el factor VIII completo puede ser de origen plasmático o recombinante. La conclusión del meta-análisis es que en la profilaxis con BDD-FVIII es más frecuente el sangrado que con FL-FVIII, lo que se atribuye a sus características farmacocinéticas (vida media más corta de BDD-FVIII). Pero por lo anteriormente mencionado, no puede deducirse que los concentrados plasmáticos sean más eficaces para la profilaxis.

## **Seguridad viral**

*¿Qué riesgo tienen los pacientes tratados con FVIIIp de sufrir infecciones por el tratamiento recibido?*

*¿Qué riesgo tienen los pacientes tratados con FVIIIr de sufrir infecciones por el tratamiento recibido?*

Los hemofílicos constituyen un grupo de riesgo para todas las infecciones transmitidas por la sangre. Desde mediados de la década de los 80 se viene reconociendo la posibilidad de transmisión de infecciones por virus de la hepatitis B y C, y de la inmunodeficiencia humana a través de los preparados de factor VIII plasmático. A pesar de que se introdujeron procedimientos en el proceso de fabricación para inactivar estos virus, se

produjeron algunos episodios de transmisión que justificaron que se extremaran las precauciones tanto en la selección de los donantes como en los procedimientos de manufactura de los preparados.

Los modernos concentrados de factor VIII de origen plasmático están sometidos a procedimientos de inactivación viral, los métodos de eliminación de virus que actualmente se aplican son los siguientes (10) (12) (18):

- Calor seco a 80° C durante 72 h.;
- Pasteurización a 60° C durante 10 h.;
- Vapor caliente a presión (60° C; 1.160 mbar durante 10 h)
- Solvente detergente.

Estos métodos consiguen la inactivación del virus VIH (6), pero sólo se muestran parcialmente efectivos en la destrucción de virus de la hepatitis, habiéndose comunicado transmisiones ocasionales de hepatitis B y C en productos pasteurizados o tratados con vapor caliente (44). La introducción en el mercado productos de origen plasmático con dobles métodos de inactivación viral han mejorado los márgenes de seguridad, no habiéndose descrito seroconversiones hasta la actualidad (4) (47) (51) (52) (53) (65).

Se han notificado pequeños brotes de infección por virus de la hepatitis A en Europa, Sudáfrica y Estados Unidos relacionados con el uso de concentrados plasmáticos de factor VIII con inactivación viral por solvente / detergente (64) (67).

Estos métodos no previenen la transmisión de virus con envuelta no lipídica, como el parvovirus B19 y el virus de la hepatitis A (VHA) (56). En el primero, la contaminación vírica del producto no parece que constituya un problema clínico importante, por la presencia de anticuerpos neutralizantes y la levedad de las manifestaciones clínicas de la infección. En cuanto al VHA, las donaciones infectadas con este virus son muy raras. Aunque son resistentes a varios procedimientos de inactivación, pero el calor puede ser efectivo para ello (17).

Desde el punto de vista epidemiológico, el CDC norteamericano mantiene un sistema de vigilancia sobre pacientes hemofílicos, para detectar nuevos casos de infección por VIH y de hepatitis, sin que en los últimos años se haya declarado ningún caso (35).

La Enfermedad de Creutzfeld-Jakob (ECJ) está siendo objeto de discusión en este campo. Aunque no se ha documentado que la forma clásica (ECJc) se transmita por transfusiones, en la forma variante (ECJv) se dan unas características que aumentarían las posibilidades teóricas de transmitir priones por transfusión. Esta transmisión se ha comprobado en animales y se está estudiando intensamente en humanos, especialmente en el Reino Unido, donde se han identificado dos posibles casos de esta enfermedad, relacionados con transfusiones en noviembre de 2003 y en junio de 2004 (26). La detección de priones en el tejido linfático de estos casos no permite concluir si su origen es hemático o de otro origen, como el alimentario en el que ha existido una intensa exposición por toda la población. Sin embargo, se considera necesario mantener la vigilancia sobre ésta u otras posibles infecciones que puedan ser transmitidas por estos productos (10). En cuanto a los procedimientos para eliminar los

priones, a través de los procesos de fraccionamiento plasmático, parecen que eliminan estas partículas hasta niveles prácticamente nulos. Pero dada la trascendencia sanitaria del problema la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha tomado una posición cautelosa al respecto, reclamando nuevos estudios.

Mediante eliminación del dominio B de la cadena polipeptídica de factor VIII, se han conseguido moléculas con propiedades farmacocinéticas similares a las del factor VIII de origen plasmático y con una estabilidad muy satisfactoria en ausencia de albúmina (7).

En los preparados recombinantes de primera y segunda generación existe un riesgo teórico de infección, por la presencia de sustancias biológicas de origen humano, como elementos estabilizantes de la molécula. Sin embargo, los estudios de farmacovigilancia parecen indicar que se trata de productos altamente seguros, no habiéndose comunicado la aparición de seroconversiones para virus de hepatitis o VIH (1) (14) (69), no así para el parvovirus B19 para el que se han descrito casos de seroconversión (5).

Dado el sustrato para la producción de proteínas recombinantes, que en el caso del factor VIII son células de hámster, no se despeja la posibilidad de transmisión de virus animales o de virus desconocidos hasta ahora.

En los preparados recombinantes de tercera generación se emplean medios de cultivo celulares que no contienen componentes de origen humano ni animal. El procedimiento de preparación elimina *virtualmente* el riesgo de transmisión de virus humanos transmitidos por la sangre. Sin embargo, en el proceso de purificación se usan anticuerpos monoclonales anti-factor VIII, por lo que no se puede excluir que en el producto final puedan aparecer estos elementos así como proteínas cuyo origen sería las células de ovario de hámster empleadas en los cultivos. En los ensayos previos de recombinantes de tercera generación se detectaron elevaciones en los anticuerpos contra proteínas de rata o de células de ovario de hámster en el 2% de los pacientes, aunque no aparecieron manifestaciones clínicas de reacciones alérgicas<sup>1</sup>.

Estos hallazgos deben ser tenidos en cuenta ya que restan valor a la supuesta seguridad absoluta de no transmisión de infecciones con los preparados de tercera generación.

Los estudios incluidos son de tipo observacional, incluyendo a un número pequeño de pacientes en cada caso.

---

<sup>1</sup> FDA. Summary basis for approval: Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method (rAHF-PFM) (consultado en <http://www.fda.gov/cber/sba/antibax072503S.pdf>)

**Tabla 1: Estudios incluidos**

Estudio	Preparado	Nº pacientes	Virus evaluados	Nuevas infecciones
Seremetis, 1999	rFVIII	35	VIH	0
Vossebeld, 1999	pFVIII	53	VIH VHB VHA	0
Murozuka, 1999	pFVIII	141	VHB	0
Yoshioka, 2001	pFVIII	24	VHA VHB VHC VIH	0
Philipp, 2001	pFVIII	24	VHA VHB VHC VIH	1

## Desarrollo de inhibidores

*¿Qué preparado está asociado a una mayor frecuencia de desarrollo de inhibidores en pacientes hemofílicos tratados?*

La aparición de anticuerpos contra el factor VIII es la complicación más importante en el tratamiento de la hemofilia. Los inhibidores se pueden diagnosticar por pruebas realizadas periódicamente, en ausencia de síntomas, o por una súbita disminución de la respuesta clínica al tratamiento con Factor VIII. El ensayo de Betscheda es el procedimiento más difundido mundialmente para cuantificar los anticuerpos anti-Factor VIII. Con esta prueba, los casos se clasifican como de alta (cuando la concentración de anticuerpos es superior a 5 unidades Betscheda) o de baja respuesta (20). Para establecer la periodicidad de las determinaciones de anticuerpos, la guía clínica de la UKHCDO (31), basada en consenso, propone controles muy frecuentes al inicio de tratamiento, y posteriormente cada 6-12 meses.

El fenómeno de los anticuerpos transitorios se ha podido observar recientemente, desde que se hacen controles periódicos de anticuerpos. Se definen como anticuerpos en baja concentración, que desaparecen tras un período indefinido de tiempo. Se estima que estos inhibidores transitorios representan el 20-55% de los casos descritos en varios estudios (19).

Se dispone de varias evidencias publicadas en el período que cubre esta revisión sobre incidencia de inhibidores en hemofílicos tratados con recombinante (19)(24)(34)(36)(37)(39)(43)(50)(72)(73) o con derivado plasmático (68). Esos estudios son de seguimiento, aunque en ningún caso se incluían comparaciones directas entre los dos tipos de concentrados. También se han publicado una revisión narrativa (58) y una revisión sistemática (71), ésta con gran validez metodológica, para resumir los resultados de los estudios antes indicados, evaluando los factores que pueden influir en la aparición de inhibidores.

Los estudios de seguimiento que han permitido calcular la incidencia indican que el riesgo es más elevado en el período inmediato a la primera exposición al tratamiento, unos cuarenta días, estabilizándose después el número de pacientes que sufren esta complicación. El riesgo acumulado estimado en distintos estudios, oscila entre 0% y 39%. Además, los pacientes con hemofilia A severa tienen un riesgo más alto que los hemofílicos con formas moderadas o leves. Pero también se ha

señalado que la forma de administración juega un papel en ello; Sharathkumar (61) encontró que el 57% de los pacientes con hemofilia moderada, pero que recibían el tratamiento en forma de infusión continua, desarrollaban inhibidores, frente al 14% de los que recibían cualquier forma de exposición al factor VIII.

El desarrollo de inhibidores se asocia fuertemente con los distintos preparados de factor VIII. El riesgo es más bajo en los pacientes, que no tratados previamente (PNP), empiezan a recibir factor VIII plasmático comparándolos con los pacientes cuyo primer tratamiento es factor VIII recombinante. En la tabla que se adjunta se indican los estudios incluidos; el riesgo en los pacientes tratados con varios preparados plasmáticos oscila entre 20,3 y 33%. Pero en los estudios en los que se administró un único producto, el riesgo desciende sustancialmente, hasta valores que van entre 0 y 12,4%. En los tres estudios que se mencionan, el riesgo se sitúa entre 36 y 38,7%. Hay otros trabajos de revisión (20)(41)(42) y una guía clínica (66) en los que se concluye que no hay diferencias entre recombinante y plasmático respecto al riesgo de desarrollar inhibidores. Aunque se basan en estudios controlados, no evalúan la calidad de las evidencias ni agregan estadísticamente los resultados.

Las diferencias encontradas se han tratado de explicar por la diferente frecuencia de determinación de inhibidores en los estudios (71). El comportamiento de los inhibidores es muchas veces transitorio, y por tanto, puede no detectarse si la periodicidad con la que se miden es mayor que el tiempo durante el cual están elevadas las cifras de anticuerpos. Pero aplicando técnicas estadísticas multivariantes, las diferencias permanecen tras ajustar las diferencias en la periodicidad de medición de inhibidores.

También se asocia la aparición de inhibidores con cambios en el tipo de producto administrado o a modificaciones en el proceso de manufacturación (purificación o inactivación) del producto, que alterarían la antigenicidad de la molécula de factor VIII ("neoantígeno"). Por último, los pacientes tratados con varios preparados de Factor VIII tienen un riesgo mayor que aquellos que solamente reciben un único preparado.

Por último, algunos factores genéticos (como la etnia, la gravedad de la hemofilia, el genotipo para la hemofilia) (25)(38) y ambientales (como el antecedente de vacunaciones, lactancia) han sido considerados como factores predisponentes para el desarrollo de inhibidores (13), pero sin que existan evidencias que los relacione con este problema.

En conclusión, existe una clara evidencia de que los diferentes preparados de factor VIII tienen distinta capacidad inmunogénica. Esta afirmación se sustenta en las observaciones de una alta incidencia de formación de nuevos inhibidores en pacientes tratados previamente a los que se les cambiaba a un nuevo producto, así como en la incidencia acumulada más baja de aparición de inhibidores en los pacientes tratados únicamente con productos plasmáticos de alta pureza o de pureza intermedia en comparación con aquellos tratados únicamente con productos recombinantes de primera o segunda generación. En todos aquellos estudios en los que los pacientes habían sido tratados con distintos preparados, los riesgos acumulados de desarrollo de inhibidores eran más altos que en los estudios en los que los pacientes recibieron un único tipo de preparado.

**Tabla 2: Riesgo de desarrollo de inhibidores en la relación al tratamiento en pacientes no tratados previamente (PNTP)**

Autor, Fecha	Tratamiento	n	Riesgo acumulado de desarrollo de Inhibidores (%)	Alta respuesta/ Baja respuesta	Riesgo acumulado de desarrollo de inhibidores de alta respuesta (%)
Schwarzinger 1987 [17]	Varios	62	24%	11/2	20,3
Rasi 1990 R[18]	Varios	60	21,6% por cada 10 Años	Probabilidad	19,2
Ehrenforth 1992 [40]	Varios, la mayor parte de su pureza intermedia concentrada	63	33% desde el gráfico	12/3 Tiempo máximo > 5	26,4
Lorenzo 1992 R [33]	Varios	57	20% a los 5 años	10	20,0
Addiego 1993 R [34]	Varios, baja pureza intermedia en el FVIII	89	28,3% {calculado} en 38 ED	21/4	23,8
De Biasi 1994 [48]	Varios, la mayor parte de su pureza intermedia concentrada	64	20,3 % (en texto) a los 5 años (en gráfico) en 700 ED	10/3	20,8
Peerlink 1993 R [35]	Crioprecipitado liofilizado	67	6,7% a los 8 años	1/3	1,7
Guérois 1995 [32]	HPSD-VIII® {derivado plasmático de alta pureza}	56	12,4% {calculado} en 447 ED	1/4	2,5
Shimpf 1995 [47]	Kryobulin S-TIM 3®	22	0%		0,0
Yee 1995 [45, 46]	BLP 8Y®	37	2,7% {calculado} en 200 ED	/1	0,0
Lusher 1993 [46]	Kogenate® RFVIII	95	24,8% {en texto} después de 451 días	8/8	18,0
Bray 1994 [42]	Recombinate®	79	38,4% {en gráfico} en 130 ED	5/12	11,3
Rothschild 1998 R [37]	Recombinate®	50	38,7% {calculado} en 91 ED	4/6	15,5

## INDICACIONES Y ADECUACIÓN: RESUMEN DE LA REUNIÓN DEL PANEL DE EXPERTOS

La reunión transcurrió conforme al siguiente esquema de trabajo:

1. Presentación sobre la metodología de adecuación RAND-UCLA.
2. Objetivos y forma de trabajo del panel. Contenido de los cuadernillos de la segunda ronda de puntuación de escenarios.
3. Revisión de la literatura sobre Eficacia, Seguridad viral e Inhibidores.
4. Aclaraciones y comentarios sobre la definición de términos. Posibles cambios en la estructura de escenarios.
5. Discusión sobre adecuación en diferentes situaciones clínicas.

Tras la presentación de los panelistas, se revisaron los fundamentos y las definiciones de la metodología de trabajo RAND-UCLA, siguiendo los criterios descritos por los autores originales y recogidos en el apartado de métodos de este informe.

Al comenzar el comentario de la revisión de la literatura, se abrió un turno en el que los panelistas aportaron algunos documentos que podrían completar la información disponible. Estos documentos han sido evaluados posteriormente por el equipo investigador para comprobar si incluyen estudios publicados que cumplan los criterios de inclusión. Sus aportaciones han servido para tener una visión más completa del problema y se recogieron al final de esta sección.

En cuanto a la investigación publicada sobre eficacia, los panelistas coincidieron en que los estudios muestran *equivalencia terapéutica* de los dos tipos de concentrados. No se perciben elementos que pudieran suponer diferencias farmacocinéticas entre ambos, ni en cuanto a su eficacia hemostática. Por otra parte, se sugirió que las diferencias de eficacia que plantean los recombinantes de segunda generación, entre los preparados con molécula completa y los que tienen deleciónado el dominio B, no tienen significación clínica para ni en el tratamiento a demanda ni en la profilaxis.

Los aspectos relacionados con la seguridad viral fueron debatidos en profundidad por los expertos en cuanto a las posibilidades de transmisión de diferentes agentes. Se expusieron argumentos sobre el nivel de control de los derivados plasmáticos en España, las técnicas actuales de inactivación y los resultados de la vigilancia para control de seguridad de hemoderivados UCD (Universal data collection: ningún caso comunicado en 1998-2002). En la actualidad, las medidas de seguridad de los concentrados plasmáticos son muy elevadas y estrictas, y se considera que con los actuales sistemas de inactivación, el riesgo es prácticamente nulo frente a los principales virus. Asimismo, se analizó el problema de la posibilidad de transmisión humana de priones y de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas (EETH) por vía sanguínea o derivados plasmáticos. Se comentan las medidas de precaución adoptadas con los derivados plasmáticos procedentes del Reino Unido, planteadas desde la perspectiva de que pueda ocurrir el peor escenario y teniendo en cuenta que la vía sanguínea sigue siendo sólo una sospecha. En España, el riesgo actual de contraer EETH a través de derivados plasmáticos es puramente teórico, dado que el nivel de exposición es prácticamente nulo y que en el tiempo en que se viene realizando una vigilancia

intensiva en todo el mundo no se ha producido ningún caso, ni se ha diagnosticado a ningún hemofílico de esta enfermedad.

En relación a los virus actualmente desconocidos se advirtió que no puede hablarse de riesgo “cero” con ningún preparado, porque incluso en los concentrados recombinantes de tercera generación existe la posibilidad, aunque muy remota, de que transmitan infecciones.

Se comentó la aceptación común de otros productos de origen plasmático que presentan un uso extendido, como gammaglobulinas, albúmina, o el uso de suero bovino en el medio de cultivo en los recombinantes de primera generación en el rFVIIa.

En relación a la frecuencia de aparición de inhibidores, los panelistas se pronunciaron en general en que puede ser parecida en los dos tipos de concentrados, aunque no se hayan realizado con metodología adecuada ni se tiene constancia de estudios comparativos. Se comentó el metanálisis recogido en la revisión aportada al panel, que concluye que los diferentes preparados de factor VIII tienen distinta capacidad inmunogénica y que se produce un aumento en la incidencia de formación de nuevos inhibidores en pacientes tratados previamente a los que se les cambiaba a un nuevo producto. La opinión del panel también apunta a que el cambio de un tipo de concentrado a otro puede provocar la aparición de inhibidores.

Se comentó que sería de gran interés realizar un ensayo aleatorio controlado, comparando la incidencia de aparición de inhibidores en pacientes previamente no tratados con un tipo de concentrado u otro, como al parecer se han planteado en el grupo de Milán, Italia. A continuación se realizaron aclaraciones y comentarios sobre la definición de términos, así como los posibles cambios en la estructura de escenarios.

Se discutió ampliamente sobre la conveniencia o no de hacer distinciones respecto de la **infección por el VIH** como elemento en la toma de decisiones. Los argumentos fueron que, aunque existen motivos históricos que pudieron justificarlo, actualmente no existen argumentos clínicos a la hora de indicar un tipo de concentrado que se relacionen con el estado de infección el VIH. Además, en la práctica clínica habitual o en las guías no se tiene en cuenta esta característica para la indicación de los preparados de factor VIII. Finalmente, se aceptó por consenso la propuesta de fusionar los escenarios de estos apartados, dejando fuera este criterio.

También se propuso eliminar de la discusión el tratamiento de la hemofilia leve, porque se tratan con desmopresina en vez de factor VIII. Algún panelista comentó que la decisión reside en si se introduce o no el tratamiento, con independencia de la gravedad de la enfermedad, proponiendo que se colapsen las categorías “moderada” y “grave”. Se mantuvo la estructura de escenarios para mantener la diversidad de indicaciones.

En cuanto al **tratamiento previo**, existió un acuerdo de entenderlo como tratamiento con concentrado plasmático. Es decir, que solamente se entiende el paso de plasmático a recombinante, aunque por parte de algunos panelistas también se comentó que se podía considerar el paso de recombinante de primera generación (con albúmina) a segunda generación. En este sentido, se planteó que no tiene mucho interés discutir sobre la adecuación de los recombinantes con albúmina, porque se tiende a retirarlo.

También se decidió eliminar las indicaciones de tratamiento intermitente por considerarlo innecesario, permaneciendo sólo las indicaciones de tratamiento a demanda y profilaxis. En los recombinantes de tercera generación, no se incluyeron los escenarios de pacientes sin tratamiento previo, dado que se acordó por consenso de los panelistas no hacer recomendaciones al respecto al no disponerse de experiencia sobre ellos.

Finalmente, se comentaron la situación de las recomendaciones en diferentes países, aunque se advirtió que siempre se deben tener en cuenta las circunstancias y el contexto en el que se elaboran esas recomendaciones. Concretamente, la recomendación de uso de recombinante en el Reino Unido se explica porque no disponen de plasma para elaborar los concentrados y tendrían que importarlos de otros países. También se señaló la existencia de una encuesta elaborada por la Red Europea Pediátrica para el manejo de la hemofilia, en la que se muestra bastante variabilidad en las modalidades de tratamiento, como los regímenes de profilaxis y el uso de derivados plasmáticos. Destaca el caso de Finlandia y algunos centros de Alemania, en los que usa mayoritariamente el concentrado plasmático en casos previamente no tratados y en niños.

### **Aportaciones a la bibliografía**

- Chambost H, Ljung R on behalf of the Pednet Group. Changing pattern of care of boys with haemophilia in western European centres. *Haemophilia* (2005), 11: 92-99.
- National Haemophilia Foundation. MASAC recommendation regarding factor concentrate prescriptions and formulary development and restrictions. MASAC Document #159. Documento sin bibliografía. Afirma que los distintos preparados no son totalmente bioequivalentes y que se debe personalizar el tratamiento con concentrados de factor VIII.
- Nacional Hemophilia Foundation. MASAC recommendations concerning the treatment of hemophilia and other bleeding disorders. MASAC Document #151. Recomendaciones de tratamiento basadas en bibliografía antigua. Las recomendaciones sobre los concentrados plasmáticos no son coherentes, porque reconocen que no se han encontrado casos de infección desde que se introdujeron los nuevos procedimientos de inactivación.
- Grupo de Trabajo sobre EET. La enfermedad de Creutzfeld-Jakob variante y la hemofilia – Más directrices a fin de evaluar los riesgos de productos derivados de plasma para el tratamiento de la hemofilia. Es un trabajo descriptivo muy interesante sobre infecciones en la revisión de la literatura.
- Orden SCO/3524/2003 por la que se determinan nuevos conjuntos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los correspondientes precios de referencia. Únicamente se refiere a que los concentrados no se pueden sustituir sin conocimiento del médico y que sus precios están fuera del sistema.

## **RESULTADOS DEL PANEL**

A continuación se presentan las tablas con el resumen de los resultados de la segunda ronda del panel en cada una de las indicaciones, pudiéndose encontrar todas las puntuaciones de la primera y segunda ronda en el Anexo 2.

El panel consideró adecuado el uso de Factor VIII plasmático en pacientes previamente tratados, tanto para tratamiento a demanda como para profilaxis, mientras que en estos casos el recombinante de segunda generación recibió la calificación de dudoso, encontrándose las puntuaciones bastante repartidas a lo largo de la escala (5 panelistas lo consideran inadecuado, 5 adecuado y 2 dudoso).

En general, se consideró adecuada la indicación de Factor VIII recombinante de segunda generación en pacientes previamente no tratados, mientras que el plasmático recibió la calificación de dudoso en estos escenarios para la hemofilia moderada y grave.

Los preparados recombinantes de primera generación recibieron la calificación de inadecuados en todos los escenarios. Los de tercera generación sólo se votaron para el tratamiento a demanda, recibiendo calificación de dudoso con desacuerdo, estando las puntuaciones divididas aunque la mediana se sitúa en la zona de inadecuado.

La gravedad de la hemofilia no supuso grandes cambios en las puntuaciones, excepto en algunos casos en que el panel se decantó por la calificación de inadecuado en hemofilia, en lugar de dudoso.

**Tabla 3: Indicación de Factor VIII como tratamiento por tipo de preparado, según gravedad y situación terapéutica previa.**

TRATAMIENTO		GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA		
		LEVE	MODERADA	GRAVE
SIN TRATAMIENTO PREVIO	PLASMÁTICO ALTA PUREZA	INADECUADO	DUDOSO	DUDOSO
	RECOMBINANTE 1ª GENERACIÓN	INADECUADO	INADECUADO	INADECUADO
	RECOMBINANTE 2ª GENERACIÓN	ADECUADO	ADECUADO	ADECUADO
CON TRATAMIENTO PREVIO	PLASMÁTICO ALTA PUREZA	ADECUADO	ADECUADO	ADECUADO
	RECOMBINANTE 1ª GENERACIÓN	INADECUADO	INADECUADO	INADECUADO
	RECOMBINANTE 2ª GENERACIÓN	DUDOSO	DUDOSO	DUDOSO
	RECOMBINANTE 3ª GENERACIÓN	DUDOSO	DUDOSO	DUDOSO

**Tabla 4: Indicación de Factor VIII como profilaxis por tipo de preparado, según gravedad y situación terapéutica previa.**

PROFILAXIS		GRAVEDAD DE LA HEMOFILIA		
		LEVE	MODERADA	GRAVE
SIN TRATAMIENTO PREVIO	PLASMÁTICO ALTA PUREZA	INADECUADO	DUDOSO	DUDOSO
	RECOMBINANTE 1ª GENERACIÓN	INADECUADO	INADECUADO	INADECUADO
	RECOMBINANTE 2ª GENERACIÓN	ADECUADO	ADECUADO	ADECUADO
CON TRATAMIENTO PREVIO	PLASMÁTICO ALTA PUREZA	ADECUADO	ADECUADO	ADECUADO
	RECOMBINANTE 1ª GENERACIÓN	INADECUADO	INADECUADO	INADECUADO
	RECOMBINANTE 2ª GENERACIÓN	DUDOSO	DUDOSO	DUDOSO
	RECOMBINANTE 3ª GENERACIÓN	INADECUADO	INADECUADO	DUDOSO

## RECOMENDACIONES

- Reforzar los sistemas de vigilancia epidemiológica y control de hemoderivados ya existentes, con especial énfasis en la posibilidad de que se produzcan cambios en el grado de riesgo de transmisión de diferentes agentes infecciosos.
- Mejorar los sistemas de información asistenciales y de gestión referentes al tratamiento de la hemofilia y a la situación de los pacientes.
- Especificar medidas para la comunicación de efectos adversos a los sistemas de farmacovigilancia, especialmente en lo relativo al desarrollo de inhibidores.
- Profundizar en las medidas de mejora de la prescripción y la dispensación siguiendo los principios de uso adecuado de los medicamentos, así como las que faciliten el uso racional de los recursos.
- Promover la difusión de información independiente y objetiva a los pacientes hemofílicos acerca de la evidencia científica sobre eficacia y seguridad viral de los distintos concentrados.

## REFERENCIAS

- (1) Abildgaard CF, Hurst D. Recombinant FVIII (Kogenate) treatment of previously untreated patients (PUPS) with hemophilia A: update of safety, efficacy and inhibitor development after five study years (abstract). Abstracts of XVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 1995 11-16 Junio; Jerusalén, Israel. *Thromb Haemost* 1995; 73:1012.
- (2) Abshire T, Brackmann H, Scharrer I, Hoots K, Gazengel C, Powell J et al. Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy--International Kogenate-FS Study Group. *Thromb Haemost* 2000; 83(6):811-816.
- (3) Amian-Martínez A, Brito-Rodríguez D, García-Escudero A, Gil JL Gutiérrez-Pimentel M, et al. Hemofilia. Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud;1994.
- (4) Auerswald G, Goudeau A, Preston F, Rosendaal F, Vermeylen J. First report of a prospective multinational pharmacovigilance study for hemophilia A patients treated with a new double inactivated factor VIII concentrate, OCTAVI SDPLUS (abstract). Abstracts of XVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 1995 11-16 Junio; Jerusalén, Israel. *Thromb Haemost* 1995; 73:1016.
- (5) Aygoren-Pursun E, Scharrer I. A multicenter pharmacosurveillance study for the evaluation of the efficacy and safety of recombinant factor VIII in the treatment of patients with hemophilia A. German Kogenate Study Group. *Thromb Haemost* 1997; 78(5):1352-1356.
- (6) Berntorp E. Why prescribe highly purified factor VIII and IX concentrates? *Vox Sang* 1996; 70(2):61-68.
- (7) Berntorp E. Second generation, B-domain deleted recombinant factor VIII. *Thromb Haemost* 1997; 78(1):256-260.
- (8) Berntorp E. Other ongoing rFVIII PUP studies. *Vox Sang* 1999; 77 Suppl 1:10-12.
- (9) Berntorp E. Prophylactic therapy for haemophilia: early experience. *Haemophilia* 2003; 9 Suppl 1:5-9.
- (10) Bird S. Attributable testing for abnormal prion protein, database linkage, and blood-borne vCJD risks. *Lancet* 2004; 364(9442):1362-1364.
- (11) Bjorkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. *Haemophilia* 2003; 9 Suppl 1:101-108.
- (12) Bohn R, Aledort L, Putnam K, Ewenstein B, Mogun H, Avorn J. The economic impact of factor VIII inhibitors in patients with haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10(1):63-68.
- (13) Brackmann H, Schwaab R, Effenberger W, Hess L, Hanfland P, Oldenburg J. Antibodies to factor VIII in hemophilia A patients. *Vox Sang* 2000; 78 Suppl 2:187-190.

- (14) Bray G-L, Schroth P, Lynes M, Buckwalter C, Lee ML, Gomperts ED. Results from the Recombinate (recombinant factor VIII) study of previously untreated patients with hemophilia A: a 4,5 year follow-up report (abstract). Abstracts of XVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 1995 11-16 Junio; Jerusalem, Israel. *Thromb Haemost* 1995; 73:1013.
- (15) Briones Perez de la Blanca,E; de Pablos,JM; Beltrán,C. Uso adecuado del Factor VIII en el tratamiento de la Hemofilia A. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Consejería de Salud, 2000.
- (16) Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, Kuhathong K, Pintadit P, Jitraphai C et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai* 1999; 82 Suppl 1:S69-S73.
- (17) Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on the clinical investigation of recombinant factor VIII and IX products (CPMP/BPWG/1561/99). EMEA 2000; 1-14. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bpwg/156199en.pdf> [Consulta: 24 febrero 2005]
- (18) Committee for Proprietary Medicinal Products. Workshop on viral safety of plasma-derived medicinal products with particular focus on non-enveloped viruses. (CPMP/BWP/BPWG/4080/00). EMEA 2001; 1-21. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdf/human/bwp/408000en.pdf> [Consultado: 24 febrero 2005]
- (19) Courter S, Bedrosian C. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously untreated patients. *Semin Hematol* 2001; 38(2 Suppl 4):52-59.
- (20) DiMichele D. Inhibitors: resolving diagnostic and therapeutic dilemmas. *Haemophilia* 2002; 8(3):280-287.
- (21) Escobar M. Treatment on demand--in vivo dose finding studies. *Haemophilia* 2003; 9(4):360-367.
- (22) Fischer K, van der Bom J, Molho P, Negrier C, Mauser-Bunschoten E, Roosendaal G et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia* 2002; 8(6):745-752.
- (23) Fischer K, Astermark J, van der Bom J, Ljung R, Berntorp E, Grobbee D et al. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia* 2002; 8(6):753-760.
- (24) Giangrande P. Safety and efficacy of KOGENATE Bayer in previously untreated patients (PUPs) and minimally treated patients (MTPs). *Haemophilia* 2002; 8 Suppl 2:19-22.
- (25) Goodeve A, Williams I, Bray G, Peake I. Relationship between factor VIII mutation type and inhibitor development in a cohort of previously untreated patients treated with recombinant factor VIII (Recombinate). Recombinate PUP Study Group. *Thromb Haemost* 2000; 83(6):844-848.
- (26) Goodman J. The safety and availability of blood and tissues--progress and challenges. *N Engl J Med* 2004; 351(8):819-822.
- (27) Gringeri A. Prospective controlled studies on prophylaxis: an Italian approach. *Haemophilia* 2003; 9 Suppl 1:38-42.
- (28) Gringeri A, Mantovani L, Scalone L, Mannucci P. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood* 2003; 102(7):2358-2363.

- (29) Gruppo R, Brown D, Wilkes M, Navickis R. Comparative effectiveness of full-length and B-domain deleted factor VIII for prophylaxis--a meta-analysis. *Haemophilia* 2003; 9(3):251-260.
- (30) Hay C, Baglin T, Collins P, Hill F, Keeling D. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). *Br J Haematol* 2000; 111(1):78-90.
- (31) Hay J, Ernst R, Kessler C. Cost-effectiveness analysis of alternative factor VIII products in treatment of haemophilia A. *Haemophilia* 1999; 5(3):191-202.
- (32) Heimburger N. From cryoprecipitate to virus-safe high-purity concentrate. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28 Suppl 1:25-30.
- (33) Houissa B, Mliki M, Abdelkafi S, Bouslama M, Zaier M, Mahjoub T et al. Treatment of haemophilia A in Tunisia: efficacy and inhibitor study. *Hamostaseologie* 2003; 23(3):144-148.
- (34) Ingerslev J, Christiansen K, Ravn H, Bray G, Gomperts E. Antibodies to heterologous proteins in hemophilia A patients receiving recombinant factor VIII (Recombinate). *Thromb Haemost* 2002; 87(4):626-634.
- (35) Kasper C. Concentrate safety and efficacy. *Haemophilia* 2002; 8(3):161-165.
- (36) Kreuz W, Ettingshausen C, Zyschka A, Oldenburg J, Sagner I, Ehrenforth S et al. Inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: a prospective long-term follow-up comparing plasma-derived and recombinant products. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28(3):285-290.
- (37) Kreuz W, Ettingshausen C, Auerswald G, Sagner I, Becker S, Funk M et al. Epidemiology of inhibitors and current treatment strategies. *Haematologica* 2003; 88(6):EREPO4.
- (38) Lacroix-Desmazes S, Misra N, Bayry J, Artaud C, Drayton B, Kaveri S et al. Pathophysiology of inhibitors to factor VIII in patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2002; 8(3):273-279.
- (39) Lee C. The use of recombinant factor VIII products in previously treated patients with hemophilia A: pharmacokinetics, efficacy, safety, and inhibitor development. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28(3):241-246.
- (40) Lusher J. Inhibitor development in prospective clinical trials with recombinant factor VIII preparations in previously untreated patients. *Vox Sang* 1999; 77 Suppl 1:9.
- (41) Lusher J. Hemophilia treatment. Factor VIII inhibitors with recombinant products: prospective clinical trials. *Haematologica* 2000; 85(10 Suppl):2-5.
- (42) Lusher J. First and second generation recombinant factor VIII concentrates in previously untreated patients: recovery, safety, efficacy, and inhibitor development. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28(3):273-276.
- (43) Lusher J, Lee C, Kessler C, Bedrosian C. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2003; 9(1):38-49.
- (44) Mannucci P. Viral safety of plasma-derived and recombinant products used in the management of hemophilia A and B. *Haemophilia* 1995; Suppl 1(1):14-20.

- (45) Mauser-Bunschoten E, van der Bom J, Bongers M, Twijnstra M, Roosendaal G, Fischer K et al. Purity of factor VIII product and incidence of inhibitors in previously untreated patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2001; 7(4):364-368.
- (46) Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de la Salud. Dirección General de Aseguramiento y Planificación. Recomendaciones sobre la elección de concentrados plasmáticos de Factor VIII en la hemofilia A. En del Río del Busto A, Guerra Romero L, editores. *Guías de Práctica Clínica e Informes de Evaluación*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 1995; 9-19.
- (47) Murozuka T, Aoki M, Kimura N, Sotoyama K, Abe I, Izumi H et al. Removal and inactivation of hepatitis B virus from contaminated pooled plasma in a large-scale manufacturing process for factor VIII and human serum albumin. *Vox Sang* 1999; 76(3):181-186.
- (47) Müller G, Winterstein E, Heinrichs C, Schobeß R, Möbius D, Hofmann K et al. Previously treated patients treated with a double viral inactivated factor VIII concentrate: A six month pharmacovigilance study (abstract). Abstracts of XVIth Congress *Uso adecuado del Factor VIII* of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 1997 6-12 Junio; Florencia, Italia. *Thromb Haemost* 1997; (Suppl.): 57.
- (48) Nuchprayoon I, Sahasittiwat S, Kittikalayawong A, Chantanakajornfung A. Lyophilized cryoprecipitate for children with hemophilia A. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 Suppl 1:S293-S297.
- (50) Oren H, Yaprak I, Irken G. Factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A. *Acta Haematol* 1999; 102(1):42-46.
- (51) Philipp C. Viral safety of a pasteurized, monoclonal antibody-purified factor VIII concentrate in previously untreated haemophilia A patients. *Haemophilia* 2001; 7(2):146-153.
- (52) Powell J, Harrison J, Ziaja C, Feaster J, Hurst D. Evaluation of the safety and efficacy of a new plasma-derived antihemophilic factor VIII concentrate with solvent-detergent treatment and an 80° C. final container heat step (abstract). Abstracts of XXXIX Annual Meeting of American Society of Hematology; 1997 5-9 Diciembre; San Diego, CA, EE.UU. *Blood* 1997; 90(10 Suppl. 1 Pt. 1):157a.
- (53) Rokioka R, Klukovska A, Dreger B, Bender-Omay R, Beer H. Previously untreated patients treated with a double viral inactivated factor VIII concentrate (abstract). Abstracts of XVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 1997 06-12 Junio. Florencia, Italia. *Thromb Haemost* 1997 (Suppl.): 56.
- (54) Royal S, Schramm W, Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C et al. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia* 2002; 8(1):44-50.
- (55) Saez A, Bosh N, Boadas N, Arguello A, Horvat D, Dinapoli G et al. Pharmacokinetics and acute tolerance of a double virus inactivated plasma derived factor VIII concentrate. *Haemophilia* 1999; 5(4):260-265.
- (56) Santagostino E, Mannucci P, Gringeri A, Azzi A, Morfini M, Musso R et al. Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100 degrees C heat after lyophilization. *Transfusion* 1997; 37(5):517-522.

- (57) Scharrer I, Bray G, Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients--a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia* 1999; 5(3):145-154.
- (58) Scharrer I, Brackmann H, Sultan Y, Abshire T, Gazengel C, Ragni M et al. Efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII used for 22 surgical procedures in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2000; 6(6):614-618.
- (59) Schramm W, Royal S, Kroner B, Berntorp E, Giangrande P, Ludlam C et al. Clinical outcomes and resource utilization associated with haemophilia care in Europe. *Haemophilia* 2002; 8(1):33-43.
- (60) Seremetis S, Lusher J, Abildgaard C, Kasper C, Allred R, Hurst D. Human recombinant DNA-derived antihaemophilic factor (factor VIII) in the treatment of haemophilia A: conclusions of a 5-year study of home therapy. The KOGENATE Study Group. *Haemophilia* 1999; 5(1):9-16.
- (61) Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette V, Kern M, Leggo J, Stain A et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2003; 1(6):1228-1236.
- (62) Shirahata A, Fukutake K, Takamatsu J, Shima M, Yoshioka A. Pharmacokinetics, prophylactic effects, and safety of a new recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 14-2222) in Japanese patients with hemophilia A. *Int J Hematol* 2000; 72(1):101-107.
- (63) Smid W, van der MJ, Halie M. Efficacy and safety of a monoclonal purified factor VIII concentrate: 5-year follow-up in previously treated HIV-negative haemophiliacs. *Haemostasis* 1995; 25(5):229-236.
- (64) Soucie J, Robertson B, Bell B, McCaustland K, Evatt B. Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. *Transfusion* 1998; 38(6):573-579.
- (65) Stender S, Kaersggard P, Thykjaer H, Ingerslev J. Clinical experience with Nordiate, a High purity, double virus inactivated factor VIII preparation (abstrac). Abstracts of XVIth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; 1997 6-12 Junio. Florencia, Italia. *Thromb Haemost* 1997; (Suppl.): 55.
- (66) United Kingdom Haemophilia Centre`Doctors Organization. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia* 2003; 9(1):1-23.
- (67) Vermeylen J, Peerlinck K. Review of the hepatitis A epidemics in hemophiliacs in Europe. *Vox Sang* 1994; 67 Suppl 4:8-11.
- (68) Vosseveld P, Tissing M, van den Berg H, Leebeek F, Goede-Bolder A, NovAkovA I et al. In vivo recovery and safety of human factor VIII product AAFAC in patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2003; 9(2):157-163.
- (69) White G, Courter S, Bray G, Lee M, Gomperts E. A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. *Thromb Haemost* 1997; 77(4):660-667.

- (70) White G, Rosendaal F, Aledort L, Lusher J, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85(3):560.
- (71) Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9(4):418-435.
- (72) Yoshioka A, Shima M, Fukutake K, Takamatsu J, Shirahata A. Safety and efficacy of a new recombinant FVIII formulated with sucrose (rFVIII-FS) in patients with haemophilia A: a long-term, multicentre clinical study in Japan. *Haemophilia* 2001; 7(3):242-249.
- (73) Yoshioka A, Fukutake K, Takamatsu J, Shirahata A. Clinical evaluation of a recombinant factor VIII preparation (Kogenate) in previously untreated patients with hemophilia A. *Int J Hematol* 2003; 78(5):467-474.

## APÉNDICES

### APÉNDICE 1. DEFINICIONES Y TÉRMINOS MÁS FRECUENTES

No existe uniformidad en cuanto a la definición de la severidad de la hemofilia, ya que en algunos casos se basan en los niveles plasmáticos de procoagulante, mientras que en otros estudios se han usado criterios clínicos de sangrado. Siguiendo la recomendación de un comité de estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (70), la clasificación debe tener en cuenta los niveles plasmáticos conforme a los criterios presentados en la siguiente tabla:

**Tabla 5: Gravedad de la hemofilia según los niveles plasmáticos de Factor VIII.**

Nivel de factor	Clasificación
< 0,01 UI/ml (< 1% de normal)	Severo
0,01 – 0,05 UI/ml (1% - 5% de normal)	Moderado
> 0,05 - < 0,40 UI/ml (> 5% - < 40% de normal)	Leve

*Donde normal es 1 UI/ml de factor VIII:C (100%), según la definición del Criterio Internacional para el Factor Plasmático VIII:C de la Organización Mundial de la Salud (distribuida por The National Institute for Biological Standards and Control, Potrees Bar, Hertsfordshire, Reino Unido)*

**A demanda, Tratamiento.** Forma de tratamiento de la hemofilia que se aplica cuando ocurre un episodio de sangrado.

**Hemofilia.** Trastorno heredogenético de la coagulación de la sangre. Hay dos tipos de hemofilia: hemofilia A, que se produce por un déficit de factor VIII; hemofilia B, por una deficiencia de factor IX.

**Alta respuesta, inhibidores de.** Anticuerpos anti-factor VIII que se caracterizan por títulos altos (>5 UB) y la incapacidad de tratar la hemorragia rutinariamente con sustitución de factor VIII

**Baja respuesta, inhibidores de.** Anticuerpos anti-factor VIII que se caracterizan por títulos bajos (<5 UB) y clínicamente porque los pacientes se pueden tratar con factor VIII, aunque con dosis más altas de lo habitual.

**Bethesda, Unidad.** Cuantificación de los anticuerpos anti-factor VIII en plasma (inhibidores). 1 UB representa la cantidad de anticuerpo que neutraliza el 50% del factor VIII en plasma normal.

**Inhibidor** Anticuerpo IgG de alta afinidad contra el factor VIII o el factor IX, que puede aparecer en los pacientes hemofílicos que reciben factor VIII periódicamente. Clínicamente producen una disminución de la coagulación.

**Mínimamente tratados, pacientes.** Aquellos que han recibido entre 50 y 200 exposiciones a un mismo tipo de preparado.

**Nijmegen, Prueba de.** Modificación de la prueba de Bethesda para determinar la concentración de anticuerpos anti-factor VIII (inhibidores)

**Previamente tratados, pacientes.** Aquellos que han recibido más de 200 exposiciones a un mismo tipo de preparado.

**Previamente no tratados, pacientes.** Aquellos que no han recibido ninguna exposición anteriormente a un tipo de preparado.

**Profiláctico, Tratamiento.** Esquema para administrar por inyección intravenosa de concentrados de factor VIII con antelación a situaciones en las que se pueda producir el sangrado. Incluye distintos tipos. La profilaxis primaria se inicia antes de que se haya producido un sangrado que pueda dañar las articulaciones, habitualmente antes de los 3 años, y se prolonga durante la adolescencia.

La **profilaxis secundaria** se establece cuando ya se ha producido un episodio de sangrado, ya sea articular o en otras localizaciones (v.g. hemorragia intracraneal).

**Severidad, Clasificación de.** Aunque la severidad de la enfermedad se puede establecer por criterios clínicos (según la intensidad del sangrado), actualmente se prefiere definir por los niveles plasmáticos de procoagulantes. Los grados de severidad que se establecen son los siguientes:

**Transitorios, inhibidores.** Anticuerpos de baja respuesta, que desaparecen después de un periodo de tiempo no definido en pacientes que no están recibiendo infusiones de factor VIII de forma regular.

## APÉNDICE 2. NÚMERO DE PUBLICACIONES IDENTIFICADAS EN LA BÚSQUEDA

**Tabla 6: Referencias encontradas en la realización de este estudio.**

Tipo referencias	Número de referencias
Búsqueda completa	699
Estudios comparativos	540
Estudios controlados	74
Estudios aleatorios controlados	22
Revisiones y meta-análisis	43
Guías de práctica clínica	14
Investigación de resultados	11

## ANEXOS

### 1.- PUNTUACIONES DE SEGUNDA RONDA

**Capítulo 1: El Tratamiento a demanda con Factor VIII Plasmático de Alta Pureza está indicado en un paciente:**

	Leve*	Gravedad de la Hemofilia Moderada	Grave																																																												
1. Sin tratamiento previo	<table border="1"> <tr><td>5</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>2</td><td>1</td></tr> <tr><td>I</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>2</td></tr> </table>	5	2	0	0	1	1	0	2	1	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2	<table border="1"> <tr><td>5</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>0</td><td>2</td><td>1</td></tr> <tr><td>I</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>4**</td></tr> </table>	5	1	0	0	1	2	0	2	1	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	4**	<table border="1"> <tr><td>5</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>3</td><td>1</td></tr> <tr><td>D</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>4*</td></tr> </table>	5	1	0	0	1	1	0	3	1	D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	4*
5	2	0	0	1	1	0	2	1																																																							
I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2																																																					
5	1	0	0	1	2	0	2	1																																																							
I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	4**																																																					
5	1	0	0	1	1	0	3	1																																																							
D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	4*																																																					
2. Con tratamiento previo	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>2</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>4</td></tr> <tr><td>I</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>7</td></tr> </table>	0	2	0	1	1	2	1	1	4	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	7	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td><td>0</td><td>5</td></tr> <tr><td>I</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>7</td></tr> </table>	0	0	0	2	1	2	2	0	5	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	7	<table border="1"> <tr><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>3</td><td>1</td><td>0</td><td>6</td></tr> <tr><td>I</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>8</td></tr> </table>	0	0	0	1	1	3	1	0	6	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	8
0	2	0	1	1	2	1	1	4																																																							
I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	7																																																					
0	0	0	2	1	2	2	0	5																																																							
I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	7																																																					
0	0	0	1	1	3	1	0	6																																																							
I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	8																																																					

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla a la izquierda de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo la calificación de Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de las votaciones de todos los panelistas para el escenario.

\* La mediana se sitúa exactamente entre 3 y 4. Por convención se ha tomado el valor superior. \*\* En caso de considerar que la mediana es 3, el escenario sería calificado como "Inadecuado".

 CALIFICACIÓN DEL ESCENARIO: "INADECUADO"

 CALIFICACIÓN DEL ESCENARIO: "DUDOSO"

 CALIFICACIÓN DEL ESCENARIO: "ADECUADO"

**Capítulo 2: El Tratamiento a demanda con Factor VIII recombinante de primera generación está indicado en un paciente:**

	Leve*	Gravedad de la Hemofilia Moderada	Grave																																																												
1. Sin tratamiento previo	<table border="1"> <tr><td>6</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>A</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>2</td></tr> </table>	6	2	1	0	2	0	0	0	1	A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2	<table border="1"> <tr><td>6</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>A</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>2</td></tr> </table>	6	2	1	0	2	0	0	0	1	A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2	<table border="1"> <tr><td>6</td><td>2</td><td>1</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>A</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>2</td></tr> </table>	6	2	1	0	2	0	0	0	1	A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2
6	2	1	0	2	0	0	0	1																																																							
A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2																																																					
6	2	1	0	2	0	0	0	1																																																							
A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2																																																					
6	2	1	0	2	0	0	0	1																																																							
A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2																																																					
2. Con tratamiento previo	<table border="1"> <tr><td>6</td><td>3</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>A</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>2</td></tr> </table>	6	3	1	1	1	0	0	0	0	A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2	<table border="1"> <tr><td>6</td><td>3</td><td>1</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>A</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>2</td></tr> </table>	6	3	1	0	2	0	0	0	0	A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2	<table border="1"> <tr><td>6</td><td>3</td><td>1</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr> <tr><td>A</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>2</td></tr> </table>	6	3	1	0	2	0	0	0	0	A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2
6	3	1	1	1	0	0	0	0																																																							
A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2																																																					
6	3	1	0	2	0	0	0	0																																																							
A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2																																																					
6	3	1	0	2	0	0	0	0																																																							
A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2																																																					

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla a la izquierda de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo la calificación de Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de las votaciones de todos los panelistas para el escenario.

 CALIFICACION DEL ESCENARIO: "INADECUADO"

 CALIFICACION DEL ESCENARIO: "DUDOSO"

 CALIFICACION DEL ESCENARIO: "ADECUADO"

**Capítulo 3: El Tratamiento a demanda con Factor VIII recombinante de segunda generación está indicado en un paciente:**

	Gravedad de la Hemofilia		
	Leve*	Moderada	Grave
<b>1. Sin tratamiento previo</b>	1 0 0 1 0 0 2 3 5 A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>8</b>	1 0 0 1 0 0 2 3 5 A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>8</b>	1 0 0 1 0 0 2 2 6 A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>9</b>
<b>2. Con tratamiento previo</b>	2 2 1 0 1 2 1 2 1 D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>6</b>	2 2 1 0 1 1 2 2 1 D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>6</b>	2 2 1 0 1 1 2 2 1 D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>6</b>

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla a la izquierda de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo la calificación de Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de las votaciones de todos los panelistas para el escenario.

 CALIFICACION DEL ESCENARIO: "INADECUADO"

 CALIFICACION DEL ESCENARIO: "DUDOSO"

 CALIFICACION DEL ESCENARIO: "ADECUADO"

**Capítulo 4: El Tratamiento a demanda con Factor VIII recombinante de tercera generación está indicado en un paciente:**

	Gravedad de la Hemofilia		
	Leve*	Moderada	Grave
<b>Con tratamiento previo</b>	2 4 0 1 1 0 1 1 2 D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>3</b>	2 4 0 1 1 0 1 2 1 D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>3</b>	2 4 0 1 1 0 1 2 1 D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>3</b>

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla a la izquierda de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo la calificación de Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de las votaciones de todos los panelistas para el escenario.

 CALIFICACION DEL ESCENARIO: "INADECUADO"

 CALIFICACION DEL ESCENARIO: "DUDOSO"

 CALIFICACION DEL ESCENARIO: "ADECUADO"

**Capítulo 5: La profilaxis con Factor VIII Plasmático de Alta Pureza está indicado en un paciente:**

	Gravedad de la Hemofilia		
	Leve*	Moderada	Grave
1. Sin tratamiento previo	4 2 1 0 1 2 0 1 1 I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>3</b>	3 2 1 0 1 2 1 1 1 I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>4</b>	3 2 1 0 1 1 1 2 1 D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>4</b>
2. Con tratamiento previo	2 0 0 0 1 2 3 1 3 I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>7</b>	0 0 0 1 1 3 3 1 3 I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>7</b>	0 0 0 0 2 2 2 2 4 I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>8</b>

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla a la izquierda de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo la calificación de Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de las votaciones de todos los panelistas para el escenario.

 CALIFICACION DEL ESCENARIO: "INADECUADO"

 CALIFICACION DEL ESCENARIO: "DUDOSO"

 CALIFICACION DEL ESCENARIO: "ADECUADO"

**Capítulo 6: La profilaxis con Factor VIII recombinante de primera generación está indicado en un paciente:**

	Gravedad de la Hemofilia		
	Leve*	Moderada	Grave
1. Sin tratamiento previo	8 1 0 0 2 0 0 0 1 A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>1</b>	8 1 0 0 2 0 0 0 1 A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>1</b>	7 1 1 0 2 0 0 0 1 A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>1</b>
2. Con tratamiento previo	8 2 1 0 1 0 0 0 0 A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>1</b>	7 2 1 0 2 0 0 0 0 A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>1</b>	6 2 2 0 2 0 0 0 0 A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla a la izquierda de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo la calificación de Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de las votaciones de todos los panelistas para el escenario.

 CALIFICACION DEL ESCENARIO: "INADECUADO"

 CALIFICACION DEL ESCENARIO: "DUDOSO"

 CALIFICACION DEL ESCENARIO: "ADECUADO"

**Capítulo 7: La profilaxis con Factor VIII recombinante de segunda generación está indicado en un paciente:**

	Gravedad de la Hemofilia																																																														
	Leve*	Moderada	Grave																																																												
1. Sin tratamiento previo	<table border="1"> <tr><td>3</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>7</td></tr> <tr><td>A</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>9</td></tr> </table>	3	0	0	0	0	0	1	1	7	A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	9	<table border="1"> <tr><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>7</td></tr> <tr><td>A</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>9</td></tr> </table>	1	0	0	0	1	1	1	1	7	A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	9	<table border="1"> <tr><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>1</td><td>1</td><td>2</td><td>7</td></tr> <tr><td>A</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>9</td></tr> </table>	1	0	0	0	0	1	1	2	7	A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	9
3	0	0	0	0	0	1	1	7																																																							
A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	9																																																					
1	0	0	0	1	1	1	1	7																																																							
A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	9																																																					
1	0	0	0	0	1	1	2	7																																																							
A	1	2	3	4	5	6	7	8	9	9																																																					
2. Con tratamiento previo	<table border="1"> <tr><td>4</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td><td>2</td></tr> <tr><td>D</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>4</td></tr> </table>	4	1	1	0	2	0	0	2	2	D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	4	<table border="1"> <tr><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>3</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td></tr> <tr><td>D</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>5</td></tr> </table>	2	1	1	0	3	0	1	2	2	D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	5	<table border="1"> <tr><td>2</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>2</td></tr> <tr><td>D</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>6</td></tr> </table>	2	1	1	0	1	2	1	2	2	D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	6
4	1	1	0	2	0	0	2	2																																																							
D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	4																																																					
2	1	1	0	3	0	1	2	2																																																							
D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	5																																																					
2	1	1	0	1	2	1	2	2																																																							
D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	6																																																					

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla a la izquierda de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo la calificación de Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de las votaciones de todos los panelistas para el escenario.

  CALIFICACION DEL ESCENARIO: "INADECUADO"

  CALIFICACION DEL ESCENARIO: "DUDOSO"

  CALIFICACION DEL ESCENARIO: "ADECUADO"

**Capítulo 8: La profilaxis con Factor VIII recombinante de tercera generación está indicado en un paciente:**

	Gravedad de la Hemofilia																																																														
	Leve*	Moderada	Grave																																																												
Con tratamiento previo	<table border="1"> <tr><td>5</td><td>3</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td><td>1</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>I</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>2</td></tr> </table>	5	3	0	0	2	0	1	0	1	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2	<table border="1"> <tr><td>3</td><td>3</td><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>I</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>3</td></tr> </table>	3	3	0	1	2	0	2	0	1	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	3	<table border="1"> <tr><td>3</td><td>3</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td><td>1</td><td>2</td><td>0</td><td>1</td></tr> <tr><td>I</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>4**</td></tr> </table>	3	3	0	0	2	1	2	0	1	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	4**
5	3	0	0	2	0	1	0	1																																																							
I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2																																																					
3	3	0	1	2	0	2	0	1																																																							
I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	3																																																					
3	3	0	0	2	1	2	0	1																																																							
I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	4**																																																					

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla a la izquierda de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo la calificación de Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de las votaciones de todos los panelistas para el escenario.

\* La mediana se sitúa exactamente entre 3 y 4. Por convención se ha tomado el valor superior. \*\* En caso de considerar que la mediana es 3, el escenario sería calificado como "Inadecuado".

  CALIFICACION DEL ESCENARIO: "INADECUADO"

  CALIFICACION DEL ESCENARIO: "DUDOSO"

  CALIFICACION DEL ESCENARIO: "ADECUADO"

## 2.- PUNTUACIONES DE PRIMERA RONDA

### Capítulo 1: El Tratamiento con Factor VIII Plasmático de Alta Pureza está indicado en un paciente:

	Gravedad de la Hemofilia		
	Leve*	Moderada	Grave
<b>1. Sin tratamiento previo</b>	7 3 1 0 0 0 0 0 0	5 5 1 0 0 0 0 1 0	6 2 3 0 0 0 0 1 0
Sin infección VIH	A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>1</b>	A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>
Con infección VIH	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>4</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>5</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>8</b>
<b>2. Con tratamiento previo</b>	4 1 1 0 2 1 1 0 1	0 4 1 1 2 1 1 1 1	1 1 1 1 2 1 3 1 1
Sin infección VIH	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>3</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>5</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>6</b>
Con infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>8</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>8</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>8</b>

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla a la izquierda de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo la calificación de Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de las votaciones de todos los panelistas para el escenario.

### Capítulo 2: El Tratamiento con Factor VIII recombinante de primera generación está indicado en un paciente:

	Gravedad de la Hemofilia		
	Leve*	Moderada	Grave
<b>1. Sin tratamiento previo</b>	2 3 2 0 0 1 2 0 1	2 1 2 2 0 1 2 1 1	2 1 2 0 0 1 2 1 3
Sin infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>3</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>4</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>7</b>
Con infección VIH	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>
<b>2. Con tratamiento previo</b>	2 1 4 1 0 1 2 0 0	2 1 2 1 1 1 2 0 1	2 1 1 0 4 1 2 0 1
Sin infección VIH	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>3</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>4</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>5</b>
Con infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la izquierda de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de votaciones de todos los panelistas para el escenario.

**Capítulo 3: El Tratamiento con Factor VIII recombinante de segunda generación está indicado en un paciente:**

	Gravedad de la Hemofilia		
	Leve*	Moderada	Grave
<b>1. Sin tratamiento previo</b>	0 2 0 0 0 0 2 3 4	0 0 0 2 0 0 2 4 4	0 0 0 0 0 0 2 4 6
Sin infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>8</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>8</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>9</b>
Con infección VIH	0 4 0 2 1 0 2 1 0	0 4 0 2 1 0 2 2 0	0 4 0 2 1 0 2 2 0
	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>4</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>4</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>4</b>
<b>2. Con tratamiento previo</b>	0 2 2 1 0 1 1 3 1	0 2 2 1 0 0 2 3 2	0 2 0 1 2 0 3 2 2
Sin infección VIH	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>6</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>7</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>7</b>
Con infección VIH	3 3 2 0 0 1 2 0 0	3 4 1 0 0 0 3 0 1	1 6 1 0 0 0 3 0 1
	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la izquierda de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de votaciones de todos los panelistas para el escenario.

**Capítulo 4: El Tratamiento con Factor VIII recombinante de tercera generación está indicado en un paciente:**

	Gravedad de la Hemofilia		
	Leve*	Moderada	Grave
<b>1. Sin tratamiento previo</b>	0 2 0 1 0 0 1 2 5	0 0 0 3 0 0 1 4 4	0 0 0 1 0 0 1 4 6
Sin infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>8</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>8</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>9</b>
Con infección VIH	1 4 2 0 0 0 1 1 1	1 4 1 1 0 0 1 2 1	1 4 1 1 0 0 1 2 1
	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>3</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>3</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>3</b>
<b>2. Con tratamiento previo</b>	0 2 3 1 0 0 2 1 2	0 2 3 1 0 0 2 2 2	0 2 1 1 2 0 1 3 2
Sin infección VIH	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>4</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>6</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>6</b>
Con infección VIH	6 2 0 0 0 1 1 0 1	6 2 0 0 0 1 1 1 1	4 4 0 0 0 1 1 1 1
	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>1</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la izquierda de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de votaciones de todos los panelistas para el escenario.

**Capítulo 5: La profilaxis secundaria con Factor VIII Plasmático de Alta Pureza está indicado en un paciente:**

	Gravedad de la Hemofilia																																
	Leve*									Moderada									Grave														
<b>1. Sin tratamiento previo</b>	5 5 2 0 0 0 0 0 0									5 5 2 0 0 0 0 0 0									4 5 2 0 0 0 0 0 1 0														
<b>Sin infeccion VIH</b>	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2	D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2
	3 0 0 1 0 0 2 5 0									3 0 0 1 0 0 2 4 1									2 0 0 1 0 0 2 4 2														
<b>Con infeccion VIH</b>	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	7	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	7	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	8
<b>2. Con tratamiento previo</b>	3 0 2 0 4 0 2 0 1									2 0 1 2 4 0 2 0 1									1 0 1 1 5 0 2 1 1														
<b>Sin infeccion VIH</b>	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	5	D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	5	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	5
	2 0 0 0 0 1 1 4 4									1 0 0 1 0 1 1 4 4									0 0 0 0 1 1 1 5 4														
<b>Con infeccion VIH</b>	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	8	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	8	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	8

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la izquierda de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de votaciones de todos los panelistas para el escenario.

**Capítulo 6: La profilaxis secundaria con Factor VIII recombinante de primera generación está indicado en un paciente:**

	Gravedad de la Hemofilia																																
	Leve*									Moderada									Grave														
<b>1. Sin tratamiento previo</b>	4 0 2 0 0 1 2 0 3									4 0 2 0 0 1 2 0 3									3 0 2 0 0 1 2 1 3														
<b>Sin infeccion VIH</b>	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	5	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	5	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	7
	5 2 0 0 1 1 1 1 0									5 2 0 0 1 1 1 1 0									3 3 0 0 1 1 1 2 0														
<b>Con infeccion VIH</b>	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2
<b>2. Con tratamiento previo</b>	4 2 1 0 2 1 2 0 0									3 2 1 0 3 1 2 0 0									2 2 1 0 3 1 2 0 1														
<b>Sin infeccion VIH</b>	D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	3	D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	4	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	5
	3 6 0 0 1 1 0 1 0									2 6 0 0 2 1 0 1 0									1 6 0 0 2 1 0 1 1														
<b>Con infeccion VIH</b>	I	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2	D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2	D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	2

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la izquierda de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de votaciones de todos los panelistas para el escenario.

**Capítulo 7: La profilaxis secundaria con Factor VIII recombinante de segunda generación está indicado en un paciente:**

	Gravedad de la Hemofilia		
	Leve*	Moderada	Grave
<b>1. Sin tratamiento previo</b>	2 0 0 0 0 0 1 3 6	1 0 0 0 0 1 2 2 6	0 0 0 0 0 1 2 3 6
Sin infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>9</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>9</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>9</b>
	3 3 0 3 0 0 1 1 0	2 3 0 3 0 1 1 1 0	0 4 0 3 0 1 1 2 0
Con infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>4</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>4</b>
<b>2. Con tratamiento previo</b>	2 2 0 0 2 1 1 3 1	1 2 0 0 2 1 2 3 1	0 2 0 0 2 1 3 2 2
Sin infección VIH	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>6</b>	A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>7</b>	A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>7</b>
	4 3 3 0 0 1 1 0 0	2 5 2 0 0 1 2 0 0	1 5 2 0 0 1 2 0 1
Con infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>3</b>

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la izquierda de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de votaciones de todos los panelistas para el escenario.

**Capítulo 8: La profilaxis secundaria con Factor VIII recombinante de tercera generación está indicado en un paciente:**

	Gravedad de la Hemofilia		
	Leve*	Moderada	Grave
<b>1. Sin tratamiento previo</b>	2 0 0 1 0 0 1 1 7	1 0 0 1 0 0 1 3 6	0 0 0 1 0 1 1 4 5
Sin infección VIH	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>9</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>9</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>8</b>
	5 2 1 1 0 0 1 1 0	3 4 0 1 0 0 1 1 1	1 5 0 1 0 0 1 2 1
Con infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>
<b>2. Con tratamiento previo</b>	2 2 0 0 3 1 2 1 1	1 2 0 1 2 1 3 1 1	0 2 0 1 2 2 2 1 2
Sin infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>5</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>6</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>6</b>
	6 4 0 0 1 1 0 0 0	5 4 0 0 1 1 1 0 0	4 4 0 0 1 1 1 0 1
Con infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la izquierda de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de votaciones de todos los panelistas para el escenario.

**Capítulo 9: El tratamiento intermitente con Factor VIII Plasmático de Alta Pureza está indicado en un paciente:**

	Gravedad de la Hemofilia		
	Leve*	Moderada	Grave
<b>1. Sin tratamiento previo</b>	5 5 2 0 0 0 0 0 0	5 4 2 0 0 0 0 1 0	5 4 2 1 0 0 0 0 0
Sin infección VIH	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>
	2 1 0 1 0 0 2 4 1	2 0 0 1 0 0 2 5 1	2 0 0 2 0 0 2 4 1
Con infección VIH	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>7</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>8</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>7</b>
<b>2. Con tratamiento previo</b>	3 1 1 0 4 1 1 0 1	1 1 1 0 5 1 1 1 1	1 0 2 2 4 1 1 0 1
Sin infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>5</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>5</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>5</b>
	1 1 0 0 0 1 1 4 4	0 0 0 0 1 1 1 5 4	0 0 0 1 1 1 1 4 4
Con infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>8</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>8</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>8</b>

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la izquierda de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de votaciones de todos los panelistas para el escenario.

**Capítulo 10: El Tratamiento intermitente con Factor VIII recombinante de primera generación está indicado en un paciente:**

	Gravedad de la Hemofilia		
	Leve*	Moderada	Grave
<b>1. Sin tratamiento previo</b>	3 1 2 0 0 1 2 0 3	3 0 2 0 0 1 2 1 3	3 0 2 1 0 1 2 0 3
Sin infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>5</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>7</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>5</b>
	3 4 0 0 1 1 1 1 0	3 3 0 0 1 1 1 2 0	3 3 0 1 1 1 1 1 0
Con infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>
<b>2. Con tratamiento previo</b>	3 3 1 0 3 1 1 0 0	2 2 1 0 3 2 1 1 0	2 2 1 0 4 2 1 0 0
Sin infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>3</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>5</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>5</b>
	2 7 0 0 0 1 1 1 0	1 6 0 0 0 2 1 2 0	1 6 0 0 1 2 1 1 0
Con infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la izquierda de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de votaciones de todos los panelistas para el escenario.

**Capítulo 11: El Tratamiento intermitente con Factor VIII recombinante de segunda generación está indicado en un paciente:**

	Gravedad de la Hemofilia		
	Leve*	Moderada	Grave
<b>1. Sin tratamiento previo</b>	1 1 0 0 0 0 1 3 6	0 0 0 0 0 0 2 4 6	0 0 0 1 1 0 1 3 6
Sin infección VIH	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>9</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>9</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>9</b>
	1 5 1 2 0 0 1 1 0	0 4 1 2 0 0 2 2 0	0 4 1 3 1 0 1 1 0
Con infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>4</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>4</b>
<b>2. Con tratamiento previo</b>	1 3 0 0 2 1 1 3 1	0 2 0 0 2 1 2 3 2	0 2 0 0 3 1 3 2 1
Sin infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>6</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>7</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>7</b>
	2 5 3 0 0 0 2 0 0	1 5 2 0 0 0 3 0 1	1 5 2 0 1 0 3 0 0
Con infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>3</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>3</b>

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la izquierda de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de votaciones de todos los panelistas para el escenario.

**Capítulo 12: El Tratamiento intermitente con Factor VIII recombinante de tercera generación está indicado en un paciente:**

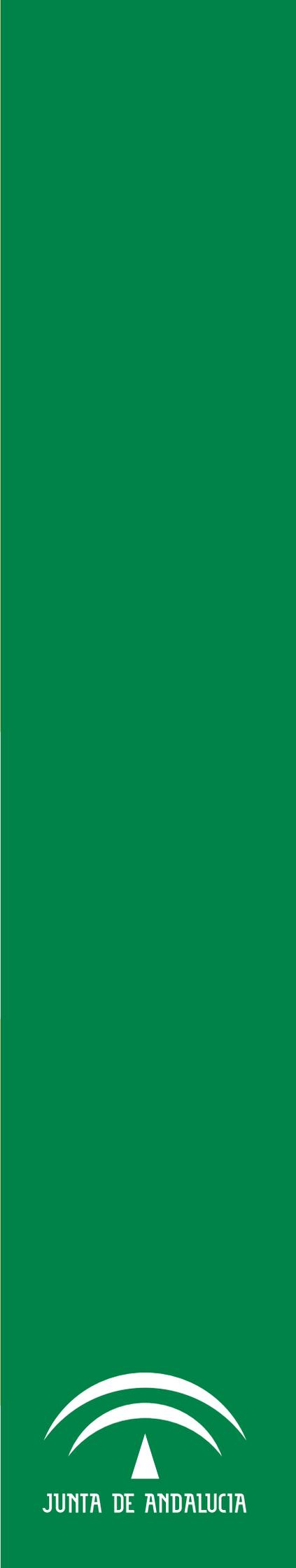
	Gravedad de la Hemofilia		
	Leve*	Moderada	Grave
<b>1. Sin tratamiento previo</b>	0 1 0 1 0 0 1 2 7	0 0 0 1 0 0 1 4 6	0 0 0 2 0 1 1 2 6
Sin infección VIH	A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>9</b>	A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>9</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>9</b>
	1 5 0 2 0 0 1 2 0	1 4 0 2 0 0 1 3 0	1 4 0 3 0 0 1 1 1
Con infección VIH	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>4</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>4</b>
<b>2. Con tratamiento previo</b>	0 3 0 0 4 0 3 1 1	0 2 0 1 3 0 3 1 2	0 2 1 0 4 1 2 1 1
Sin infección VIH	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>5</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>6</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>5</b>
	3 6 0 0 0 1 2 0 0	3 5 0 0 0 1 2 0 1	3 5 0 0 1 1 2 0 0
Con infección VIH	A 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>	D 1 2 3 4 5 6 7 8 9 <b>2</b>

\* en caso de hemofilia leve la adecuación del tratamiento con Factor VIII debe considerarse como alternativa a la desmopresina

NOTA 1.- La primera casilla recuadrada a la derecha de la escala de votación, contiene A, D ó I, si para en el escenario se obtuvo Acuerdo, Desacuerdo ó Indeterminado respectivamente.

NOTA 2.- La última casilla recuadrada a la izquierda de la escala de votación, contiene la mediana calculada para el escenario.

NOTA 3.- Encima de la escala de votación figuran el resumen de votaciones de todos los panelistas para el escenario.



JUNTA DE ANDALUCIA