



INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Concentrado de Factor VIII inyectable Concentrado de complejo Factor IX inyectable
Institución que lo solicita:	DIGEMID-DFAU-UFAM
Indicación solicitada:	Cambio de Denominación Común Internacional
Número de casos anuales:	No corresponde
Motivo de la solicitud:	No corresponde

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Factor de coagulación VIII Combinación de factores II, VII, IX y X de la coagulación
Formulación propuesta para inclusión	Factor de coagulación VIII inyectable Combinación de factores II, VII, IX y X de la coagulación inyectable
Verificación de Registro Sanitario¹:	Factor de coagulación VIII: 01 Registro Sanitario vigente Combinación de factores II, VII, IX y X de la coagulación inyectable: 01 Registro Sanitario vigente
Alternativas en el PNUME²:	Concentrado del Factor VIII inyectable Concentrado de complejo Factor IX (Factor II, VII, IX, X) inyectable

III. ANTECEDENTES

UFAM-DIGEMID

La Unidad Funcional de Acceso de Medicamentos (UFAM) de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso de la DIGEMID en su Informe N° 232-2018-DIGEMID-DFAU-UFAM-AA/MINSA³, sobre las limitaciones en la adjudicación de medicamentos esenciales en Compras Públicas, señala que:

- Las denominaciones asignadas a los productos biológicos en el transcurso de los años han venido variando, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha efectuado una revisión sobre el particular, mientras que en la Farmacopea Europea ya se describen algunos factores de coagulación, citando entre ellos: Factor VIII de Coagulación Humana, Factor IX de Coagulación Humana, entre otros.
- Por otro lado, de la revisión del listado productos farmacéuticos del Seguro Social de Salud, Petitorio Farmacológico de EsSalud, se identifican los siguientes productos:

¹ SI-DIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso: Julio 2018

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Julio 2018

³ Memorandum N°578-2018 DIGEMID-DFAU-UFAM-AA/MINSA



Código	Denominación según DCI	Especificaciones técnicas	Unidad de medida
010700044	CONCENTRADO FACTOR VIII	250 UI Con doble Inactivación viral y alta pureza (con niveles de al menos 50 unidades/mg de proteína)	AM
010700066	CONCENTRADO DE COMPLEJO DEL FACTOR IX (factores de coagulación II, VII, IX, X)		AM

Fuente: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html

- En la 20ª edición de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS se citan como denominaciones de los Factores de coagulación sanguínea a: Factor de coagulación VIII y Factor de coagulación IX.
- En ese sentido, se sugiere se evalúe la pertinencia de la actualización de las denominaciones de los factores de coagulación sanguínea, consignados en el PNUME acorde con las denominaciones utilizadas en la actualidad.

IV. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

1. FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN⁴

Grupo Farmacoterapéutico: Factores de coagulación sanguínea. Factor VIII de la coagulación
Código ATC: B02BD02

1.1 *Propiedades farmacológicas*

Propiedades farmacodinámicas

El complejo de Factor VIII/Factor de von Willebrand consiste en dos moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando se perfunde el factor VIII a pacientes hemofílicos, éste se une al factor von Willebrand presente en la circulación sanguínea del paciente.

El factor VIII activado, actúa como cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión de factor X en factor X activado. Éste convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte a su vez el fibrinógeno en fibrina, con lo que puede formarse el coágulo sanguíneo. La hemofilia A es una alteración de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo y se debe a una disminución de los niveles de factor VIII: C que da lugar a un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o a causa de un traumatismo accidental o quirúrgico. La terapia de sustitución aumenta los niveles plasmáticos de factor VIII, obteniéndose una restauración temporal de la deficiencia de este factor y una corrección de la tendencia al sangrado.

Además de su función protectora del factor VIII, el factor de von Willebrand facilita la adhesión de las plaquetas en los sitios con una herida vascular y juega un papel en la agregación plaquetaria.

Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración intravenosa del producto, la actividad del factor VIII disminuye siguiendo un modelo mono o biexponencial. La semivida terminal varía entre 5 y 22 horas, con un valor medio de 12 horas, aproximadamente. El incremento de la actividad de factor VIII tras la administración de 1 UI de factor VIII por Kg de peso corporal (incremento de la recuperación) fue de un 2% aproximadamente, con una variabilidad interindividual del 1.5 al 3%. El tiempo medio de residencia (TMR) fue de 17 horas (desviación estándar 5.5 horas); la media del área bajo la curva obtenida por extrapolación (AUC) fue de 0.4h x Kg/mL

⁴ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Factor VIII de la coagulación [En línea]. [Fecha de consulta: JULIO 2018]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.



(desviación estándar 0.2) y la media del aclaramiento fue de 3mL/h/Kg (desviación estándar 1.5mL/h/Kg).

1.2 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII). Este producto puede usarse en la terapéutica de la deficiencia adquirida de factor VIII. A pesar del contenido del factor von Willebrand y la funcionalidad de este producto, no hay datos de ensayos clínicos que apoyan el uso en la enfermedad de von Willebrand.

2. FACTOR IX DE LA COAGULACIÓN⁵

Grupo Farmacoterapéutico: Factores de coagulación sanguínea. Factor IX de la coagulación
Código ATC: B02BD04

2.1 Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

El factor IX es una glicoproteína de cadena única con un peso molecular de 68.000 Dalton aproximadamente. Es un factor de coagulación dependiente de la vitamina K y se sintetiza en el hígado. El factor IX se activa por el factor XIa en la vía de coagulación intrínseca y por el factor VII/complejo del factor de tejido en la vía extrínseca. El factor IX activado, en combinación con el factor VIII activado, activa al factor X. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte entonces el fibrinógeno en fibrina y se forma un coágulo. La hemofilia B es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligada al sexo, debido a niveles bajos de factor IX, que causa hemorragias abundantes en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o como resultado de un traumatismo accidental o quirúrgico. Los niveles de factor IX pueden aumentarse mediante el tratamiento de sustitución, lo que permite corregir temporalmente el déficit de factor IX y la propensión a la hemorragia.

Propiedades farmacocinéticas

El aumento in vivo de los niveles de factor IX es de 1,1 UI/dL por cada UI administrada por kg de peso corporal, que corresponde a una recuperación in vivo del 49%. Tiene una semivida de aproximadamente 19 (17 – 21) horas.

2.2 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX).

3. FACTOR DE COAGULACIÓN IX, II, VII Y X EN COMBINACIÓN⁶

Grupo Farmacoterapéutico: Factores de coagulación sanguínea. Factor de coagulación IX, II, VII y X en combinación. Código ATC: B02BD01

⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Factor IX de la coagulación (Mononine) [En línea]. [Fecha de consulta: JULIO 2018]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

⁶ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Complejo de protrombina humano (Beriplex) [En línea]. [Fecha de consulta: JULIO 2018]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

2.2. Composición cualitativa y cuantitativa

Beriplex se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable que contiene el complejo de protrombina humano. El producto contiene nominalmente las siguientes UI de los factores de coagulación humano que a continuación se citan en la siguiente tabla.

Nombre del componente	Contenido después de la reconstitución (UI/ml)	Beriplex 500 UI contenido por vial (UI)	Beriplex 1000 UI contenido por vial (UI)
Principios activos			
Factor II de la coagulación, humano	20 ζ 48	400 ζ 960	800 ζ 1920
Factor VII de la coagulación, humano	10 ζ 25	200 ζ 500	400 ζ 1000
Factor IX de la coagulación, humano	20 ζ 31	400 ζ 620	800 ζ 1240
Factor X de la coagulación, humano	22 ζ 60	440 ζ 1200	880 ζ 2400
Otros principios activos			
Proteína C	15 ζ 45	300 ζ 900	600 ζ 1800
Proteína S	12-38	240-760	480 - 1520

El contenido total de proteínas es de 6-14 mg/ml de solución reconstituida.

La actividad específica del factor IX es de 2,5 UI por mg de proteína total.

Las actividades de todos los factores de la coagulación, así como de las proteínas C y S (antígenos) se analizan de acuerdo con los actuales estándares internacionales válidos de la OMS.

Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de las hemorragias en el déficit adquirido de los factores de coagulación del complejo de protrombina, tales como el déficit causado por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una rápida corrección del déficit.
- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de hemorragias en el déficit congénito de cualquier factor de coagulación dependiente de la vitamina K cuando no se dispone de producto de factor de coagulación específico purificado.

World Health Organization (WHO)^{7,8} En la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se incluye a los factores de la coagulación sanguínea con los siguientes términos:

11.2.2 Blood coagulation factors	
<i>Complementary List</i>	
<input type="checkbox"/> <i>coagulation factor VIII</i>	<i>Powder for injection: 500 IU/vial.</i>
<input type="checkbox"/> <i>coagulation factor IX</i>	<i>Powder for injection: 500 IU/vial, 1000 IU/vial.</i>

⁷ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. March 2017 [Fecha de consulta: JULIO 2018]; URL disponible en : http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1

⁸ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines for children - 6th edition. March 2017 [Fecha de consulta: JULIO 2018]; URL disponible en : http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/6th_EMLc2017.pdf?ua=1

World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statics Methodology⁹

WHO Collaborating Centre for
Drug Statistics Methodology

News

ATC/DDD Index

Updates included in the ATC/DDD Index

ATC/DDD methodology

ATC

DDD

ATC/DDD alterations, cumulative lists

ATC/DDD Index and Guidelines

Use of ATC/DDD

Courses

Meetings/open session

Deadlines

Links

Postal address:
WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology
Norwegian Institute of Public Health
Postboks 222 Skøyen
0213 Oslo
Norway

Visiting/delivery address:
Marcus Thranes gate 6
0473 Oslo
Norway

[New search](#) [Show text from Guidelines](#)

B BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS

B02 **ANTIHEMORRHAGICS**

B02B **VITAMIN K AND OTHER HEMOSTATICS**

B02BD **Blood coagulation factors**

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
B02BD01	coagulation factor IX, II, VII and X in combination				
B02BD02	coagulation factor VIII				
B02BD03	factor VIII inhibitor bypassing activity				
B02BD04	coagulation factor IX				
B02BD05	coagulation factor VII				
B02BD06	von Willebrand factor and coagulation factor VIII in combination				
B02BD07	coagulation factor XIII				
B02BD08	coagulation factor VIIa				
B02BD10	von Willebrand factor				
B02BD11	catridecagoc				
B02BD13	coagulation factor X				
B02BD14	susoctocog alfa				
B02BD30	thrombin				

[List of abbreviations](#)

Last updated: 2017-12-20

V. AGENCIAS REGULADORAS

Las autorizaciones de los factores de coagulación en las diversas agencias reguladoras¹⁰ son las siguientes:

AGENCIA	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIÓN	REGISTRO
España	Factor VIII de la coagulación humano	Polvo para solución inyectable/perfusión	Si
	Factor IX de la coagulación humano	Polvo para solución inyectable/perfusión	Si
EMA	Factor VIII de la coagulación humano		No
	Factor IX de coagulación humano	Polvo para solución inyectable/perfusión	Si
EE.UU.	Factor VIII de la coagulación humano		No
	Factor IX de la coagulación (Recombinante)	Polvo para solución inyectable/perfusión	Si
Reino Unido	Factor VIII de la coagulación humano	Polvo para solución inyectable/perfusión	Si
	Factor IX de la coagulación humano	Polvo para solución inyectable/perfusión	Si

⁹ World Health Organization (WHO) WHO Collaborating Centre for Drug Statics Methodology [Fecha de consulta: JULIO 2018]; URL disponible en : https://www.whocc.no/atc_ddd_index/

¹⁰ Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos CENADIM-DIGEMID. [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://bvccenadim.digemid.minsa.gob.pe/enlaces/agencias-reguladoras-de-paises-de-alta-vigilancia-sanitaria>



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

VI. CONCLUSIÓN

En base a la revisión de la información respecto a los factores de la coagulación, el Equipo Técnico acuerda no modificar las denominaciones comunes internacionales de los concentrados del Factor VIII inyectable y del complejo Factor IX (Factor II, VII, IX, X) inyectable en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).