

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Nonacog beta pegol (Refixia®) en Hemofilia B

IPT, 77/2022. V1

Fecha de publicación: 24 de octubre de 2022†

La hemofilia B (HB: deficiencia congénita de factor IX (FIX)), conocida también como enfermedad de Christmas, es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X en la que se produce una alteración de la coagulación causada por un defecto en la actividad procoagulante del FIX. La prevalencia mundial de HB según los datos de la Federación Mundial de Hemofilia es de aproximadamente 34.289 casos, lo cual supone 0,04 casos por 10.000 habitantes (1). La hemofilia A (HA) es aproximadamente 5,3 veces más frecuente que la HB. En España, hay genotipadas unas 77 personas con HB severa y 50 con hemofilia B moderada (2), aunque el número total de afectados pudiera estar en torno a los 300 (3).

El rango normal de actividad del FIX es 50 a 150 UI/dL (es decir 50% a 150% de factor endógeno). La gravedad de la enfermedad viene determinada por el nivel de factor, siendo los casos más graves aquellos con una actividad <1 UI/dL, los moderados aquellos con actividad entre 1 y 5 UI/dL, y los leves los que tienen una actividad en el rango de 5 a 40 UI/dL, habiendo en general una buena correlación entre el fenotipo hemorrágico y el nivel de actividad en plasma.

La deficiencia del FIX retrasa el proceso de la coagulación y causa un sangrado similar a la HA. Los pacientes con HB grave sufren frecuentes y recurrentes sangrados espontáneos o traumáticos a nivel tisular y en las articulaciones, que pueden provocar artropatías graves degenerativas. La inflamación y el sangrado recurrente en "articulaciones diana" provocan dolor, discapacidad y pérdida de calidad de vida. Las complicaciones más graves son las hemorragias en el sistema nervioso central que pueden llevar a la muerte (4).

Actualmente no existe ningún tratamiento curativo de la enfermedad, y el enfoque terapéutico es la administración del factor deficitario (bien con FIX obtenido de plasma humano o por tecnología recombinante), con el objetivo de detener y controlar el sangrado cuando éste se manifieste (tratamiento a demanda) o bien para prevenir su aparición a largo plazo (profilaxis). Los beneficios de la profilaxis en la prevención del desarrollo de artropatías, así como en la reducción de los sangrados son ampliamente reconocidos, siendo esta una práctica recomendada por grupos de expertos (1,5). La profilaxis ha consistido tradicionalmente en la administración de concentrados de FIX plasmático humano de forma periódica y mantenida cada 3 o 4 días con el objetivo de alcanzar un nivel plasmático protector frente a los episodios hemorrágicos (como mínimo >1 UI/dl). Esta necesidad de perfusiones intravenosas cada 3 o 4 días suponen una disminución significativa de la calidad de vida y dependencia para los pacientes con hemofilia y sus familiares, y requieren en diversos casos la utilización de accesos venosos centrales u otro tipo de dispositivos que faciliten la administración IV.

Los FIX autorizados en España se detallan en la Tabla 1. De acuerdo a su proceso de producción, se distinguen: los concentrados de FIX plasmático humano (pFIX), producidos a partir del plasma humano de donantes, y los FIX recombinantes (rFIX), que se producen mediante recombinación genética y cultivo celular. La vida media del factor IX plasmático es de 15 a 33 horas, lo que hace necesaria la administración varias veces por semana. Dentro de los rFIX también dos categorías dependiendo de su vida media: los rFIX de vida media estándar (SHL: nonacog alfa y nonacog gamma), que necesitan de varias administraciones semanales, y los rFIX de vida media prolongada (EHL: eftrenonacog alfa, albutreponacog alfa y nonacog beta pegol) que permiten una sola administración semanal en profilaxis (Tabla 1).

**Tabla 1. Características de los factores IX autorizados en España.**

Tipo de factor IX/principio activo	Medicamento	Origen	Posología inicial en profilaxis*	Vida media (horas)
<b>FACTORES PLASMÁTICOS</b>				
Factor IX humano de coagulación	Mononine®; Berinin P®; Factor IX Grifols; Immunine®; Octanine®; Betafact®	Plasma humano de donantes	20-40UI/Kg/cada 3 o 4 d	Rango 15-33
<b>FACTORES RECOMBINANTES vida media estándar (rFIX SHL)</b>				
Nonacog alfa	Benifex®	CHO	40UI/Kg/cada 3 o 4d	22
Nonacog gamma	Rixubis®	CHO	50UI/Kg/2 veces por semana	25-27
<b>FACTORES RECOMBINANTES vida media prolongada (rFIX EHL)</b>				
Eftrenonacog alfa (rIXFc)	Alprolix®	HEK	- Adultos y niños > 12 años: 50 UI/Kg/7d o 100 UI/Kg/10d. - Niños < 12 años: 50-60 UI/Kg/7d.	82
Albutreponacog alfa (rIX-FP)	Idelvion®	CHO	- Adultos: 25-50 UI/Kg/7d o 75 UI/kg/10-14d - Niños: 35-50 UI/kg/7d.	105
Nonacog beta pegol (N9-GP) (pegilado)	Refixia®	CHO	Adultos y niños >12 años: 40 UI/kg/7d†	70-89† 103-115‡

Fuente: AEMPS CIMA: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

CHO = línea celular de ovario de hámster chino; d = días; EHL = vida media prolongada (del inglés "extended half-life"); rIX-FP = recombinante factor IX albumin fusion protein; HEK = línea celular embrionaria de riñón humano; kg = kilogramos; N9-GP = nonacog beta pegol; rFIX = factor IX recombinante; rIXFc = factor IX de coagulación recombinante humano con proteína de fusión Fc "fragment crystallizable recombinant factor IX"; SHL = vida media estándar (del inglés "standard half-life"); UI = unidades internacionales.

\* La dosis y/o intervalo de administración inicial en profilaxis se ajustará en función de la respuesta individual. Para el tratamiento a demanda y en cirugía el cálculo de la dosis necesaria de factor IX se basa en el hallazgo de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor IX en un 1% de la actividad normal (UI/dl), y se determina de acuerdo a determinados criterios (peso corporal, nivel de factor IX requerido y recuperación observada). †Nonacog beta pegol no está recomendado en niños < 12 años por su contenido en polietilenglicol.

‡Vida media tras dosis única. †Vida media en estado estacionario.

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 12 de mayo de 2020.

## NONACOG BETA PEGOL (REFIXIA®)

Nonacog beta pegol (Refixia®) ha sido autorizado para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes de 12 años en adelante con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) (6,7).

Se dosifica en unidades de factor IX, expresado en Unidades Internacionales (UI), por kg de peso corporal. En profilaxis la dosis recomendada es de 40 UI/Kg una vez a la semana, aunque se pueden considerar ajustes de dosis e intervalos de administración en base a los niveles de FIX alcanzados y la tendencia al sangrado individual. Para el tratamiento de episodios hemorrágicos o de profilaxis prequirúrgica, la dosis oscila entre 40 y 80 UI/Kg dependiendo de la ubicación y gravedad de la hemorragia, así como de la intervención y de la práctica local (6,7).

La modelización farmacocinética se considera útil para el establecimiento de pautas personalizadas, aunque ello no conlleva necesariamente la supervisión de los niveles de actividad del factor IX de forma rutinaria para ajustar la dosis. Cuando se necesite la supervisión del factor IX, se recomienda utilizar un método cromogénico, o un análisis de coagulación de una sola fase con un reactivo del TTPa que no contenga sílice, ya que el sílice puede producir una sobrestimación severa de la actividad de factor IX (6).

Se administra por inyección intravenosa en bolo unos minutos después de la reconstitución del polvo para inyectable con el disolvente de histidina. La velocidad de administración se debe determinar de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, hasta alcanzar una velocidad de inyección máxima de 4 ml/min (6,7).

### Farmacología

Nonacog beta pegol es un rFIX purificado y conjugado con un polietilenglicol (PEG) de 40 kDa que aumenta su vida media. El peso molecular total es de aproximadamente 98 kDa, y el peso molecular de la fracción proteica es de 56 kDa. Tras la activación de nonacog beta pegol, el péptido de activación que incluye la fracción de polietilenglicol de 40 kDa desaparece, lo que da lugar a la molécula de factor IX activada original (6,7).

El factor IX es una glucoproteína de una sola cadena. Se trata de un factor de coagulación dependiente de la vitamina K que se sintetiza en el hígado. El factor IX se activa por el factor XIa y el complejo factor VII-factor tisular. El factor IX activado, junto con el factor VIII activado, activa el factor X. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se forma un coágulo (6,7).

Refixia presenta una semivida prolongada en comparación con el factor IX sin modificar. Todos los estudios farmacocinéticos con Refixia se realizaron en pacientes tratados previamente con hemofilia B (factor IX  $\leq 2\%$ ). El análisis de las muestras de plasma se realizó mediante análisis de coagulación de una fase. La tabla 2 incluye un resumen de los parámetros farmacocinéticos de nonacog beta pegol procedentes de estudios en adolescentes y adultos en estado estacionario. Todos los pacientes evaluados en estado estacionario en la sesión farmacocinética presentaron niveles de actividad del factor IX superiores a 0,24 UI/ml 168 horas después de la administración de una dosis semanal de 40 UI/kg. En estado estacionario la semivida osciló entre 103 y 115 horas (Tabla 2) mientras que tras dosis única, ésta osciló entre 70 y 89 horas (6,7).

En el ensayo fase 1 (paradigm™ 1: trial 3639) se determinó la seguridad y farmacocinética de dosis ascendentes de nonacog beta pegol en pacientes con hemofilia B: 25 UI/Kg, 50 UI/Kg y 100 UI/Kg, con 5 pacientes en cada grupo. Además, se hizo una comparación de las propiedades farmacocinéticas de nonacog beta pegol frente a las dosis de pFIX o rFIX (Benefix) con las que los pacientes habían sido tratados previamente. El estudio mostró una vida media de Refixia unas 4,8 veces mayor y un AUC 10 veces

mayor que la de Benefix. Después de una semana, la actividad media de FIX fue mayor de 0,01 UI/ml en todos los niveles de dosis (8).

**Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de Refixia (40 UI/kg) en adolescentes y adultos (media geométrica (CV%).)**

Parámetro farmacocinético	Adolescentes 13-17 años N = 3	Adultos ( $\geq 18$ años) N = 6
Semivida ( $t_{1/2}$ ) (horas)	103 (14)	115 (10)
Recuperación Incremental (UI/ml por UI/kg)	0,018 (28)	0,019 (20)
Área bajo la curva (AUC) <sub>0-168 h</sub> (UI*horas/ml)	91 (22)	93 (15)
Aclaramiento (CL) (ml/hora/kg)	0,4 (17)	0,4 (11)
Tiempo medio de residencia (TMR) (horas)	144 (15)	158 (10)
Volumen de distribución (V <sub>ss</sub> ) (ml/kg)	61 (31)	66 (12)
Actividad del factor IX 168 h después de la administración (UI/ml)	0,29 (19)	0,32 (17)

Aclaramiento = aclaramiento ajustado al peso corporal, Recuperación incremental = recuperación incremental 30 min después de la administración, Volumen de distribución = volumen de distribución en equilibrio ajustado al peso corporal. CV = coeficiente de variación.

### Eficacia (7-12)

Para evaluar la eficacia se llevó a cabo el programa de ensayos clínicos paradigm™, consistente en un flujo de pacientes sometidos a 5 ensayos clínicos diferentes, entre los que había un ensayo de fase 1 (descrito en el apartado anterior de farmacología) y cuatro ensayos de fase 3 multicéntricos, no controlados (Tabla 3), en pacientes previamente tratados.

Un total de 115 pacientes que habían recibido tratamiento previo participaron en los cinco ensayos clínicos para recibir nonacog beta pegol. La mayoría de pacientes participaron en más de un ensayo (8).

### Estudios en profilaxis y tratamiento a demanda:

El ensayo pivotal (Trial 3747: paradigm™ 2) fase 3 incluyó a 74 pacientes adolescentes (de entre 13 y 17 años) y adultos (de entre 18 y 65 años) a los que se había tratado previamente (7,8). El ensayo estuvo compuesto por un grupo abierto de 15 pacientes al que se trató a demanda durante 28 semanas aproximadamente (con 40 UI/kg para las hemorragias leves y moderadas y con 80 UI/kg para las hemorragias graves) y por dos grupos de tratamiento en profilaxis y aleatorización con enmascaramiento único a 10 UI/kg (30 pacientes) o 40 UI/kg (29 pacientes) una vez a la semana durante 52 semanas aproximadamente. La decisión de pertenecer al grupo a demanda o a los grupos de profilaxis fue tomada por el paciente y el investigador. Entre los criterios de inclusión del ensayo se destaca que los pacientes debían haber tenido al menos 150 días de exposición a otros productos de FIX y padecer hemofilia severa o moderadamente severa con una actividad de FIX  $\leq 2\%$ .

**Tabla 3. Resumen de los ensayos clínicos de nonacog beta pegol incluidos en el dossier de registro (7)**

Ensayo clínico: ID/Fase Acrónimo	Diseño	Tratamiento	N pacientes/edad
<b>Trial 3639/Fase 1 Paradigm™ 1</b>	Ensayo abierto, multicéntrico de escalado de dosis para evaluar la seguridad y farmacocinética de tres dosis ascendentes (25 UI/Kg, 50 UI/Kg y 100 UI/Kg)	25, 50, 100 UI/Kg (Refixia) 25, 50, 100 UI/Kg (factor IX previo, dosis única)	16 pacientes (21-55 años)
<b>Trial 3747/Fase 3 Paradigm™ 2</b>	<b>Estudio pivotal:</b> multicéntrico, ciego, no controlado para evaluar eficacia, seguridad y farmacocinética en profilaxis o tratamiento de sangrado.	<b>Profilaxis:</b> 10 UI/Kg o 40 UI/Kg semanal durante 52 semanas. <b>Tratamiento a demanda:</b> 40 UI/Kg o 80 UI/Kg en función de gravedad del sangrado durante 28 semanas	<b>Total:</b> 74 pacientes (13-65 años) <b>Profilaxis:</b> 59 pacientes <b>A demanda:</b> 15 pacientes <b>Farmacocinética:</b> 16 pacientes
<b>Trial 3774/Fase 3 Paradigm™ 5</b>	Pediatría: multicéntrico, abierto, no controlado, para evaluar seguridad, eficacia y farmacocinética en profilaxis o sangrados. Duración 52 semanas + estudio de extensión	Profilaxis: 40 UI/Kg semanal Sangrados: 40-80 UI/Kg en función de la gravedad	25 pacientes (1-12 años)
<b>Trial 3773/Fase 3 Paradigm™ 3</b>	Ensayo en cirugía: multicéntrico, abierto, no controlado, para evaluar eficacia y seguridad durante cirugías mayores	80 UI/Kg el día de la cirugía seguido de dos dosis de 40 UI/Kg en los primeros 6 días tras cirugía	13 adolescentes o adultos (15-56 años)
<b>Trial 3775/Fase 3 Paradigm™ 4</b>	Estudio de extensión. Multicéntrico, abierto, no controlado para evaluar seguridad y eficacia a largo plazo en profilaxis o tratamiento	Cuatro ramas: 10UI/Kg semanal, 40 UI/Kg semanal, 80 UI/Kg cada dos semanas, tratamiento de sangrados con 40-80 UI/kg según gravedad.	<b>Total:</b> 71 pacientes (14-66 años) <b>Profilaxis:</b> 66 pacientes <b>A demanda:</b> 5 pacientes

El objetivo primario del ensayo pivotal fue evaluar la inmunogenicidad del nonacog beta pegol (descrita en el apartado de seguridad del presente informe) y como objetivos secundarios se plantearon la evaluación de la eficacia clínica respecto a la homeostasis (tratamiento de episodios de sangrado) y respecto a la profilaxis de sangrado a largo plazo, además de la seguridad y de las propiedades farmacocinéticas del fármaco. La eficacia del tratamiento a demanda de sangrados se evaluó utilizando una variable dicotómica éxito/fracaso basada en una escala de respuesta hemostática de 4 puntos (excelente, bueno, moderado y pobre), catalogando excelente y bueno como éxito, y moderado y pobre como fracaso. La evaluación de la eficacia de la profilaxis se realizó utilizando la tasa anual de sangrados (Annualized bleeding rate, ABR)

Un total de 345 episodios de sangrado en 55 (74%) pacientes fueron tratados con nonacog beta pegol, de los cuales 202 fueron en

pacientes en profilaxis y 143 en pacientes a demanda. Aproximadamente dos terceras partes de los sangrados fueron espontáneos y una tercera parte fueron traumáticos. La mayoría de los episodios de sangrado (78,5%) afectaron a articulaciones. El ratio global de éxito para todos los episodios de sangrado fue de 92,2% (IC 95%: 86,9 – 95,4). El porcentaje de éxito fue del 87% con una sola inyección y del 97,4% con una segunda inyección.

El número de pacientes que no requirió tratamiento por sangrado durante el tratamiento en los grupos de profilaxis fue de 13 pacientes (45%) en el grupo de 40 UI/Kg y 5 pacientes (17%) en el grupo de 10 UI/Kg, mientras que en el grupo de tratamiento a demanda solo un paciente (7%) no requirió tratamiento para sangrado. La mediana de ABR en el grupo de profilaxis con 40 UI/kg fue de 1,04 sangrados por paciente/año, frente a 2,93 en el grupo de profilaxis con 10 UI/kg, y de 15,58 en el grupo de tratamiento a demanda. En un subgrupo de pacientes que entraron en el estudio ya estando en profilaxis, la disminución de la ABR fue mayor con el régimen de 40 UI/Kg (el ABR descendió desde 7,49 en los 12 meses previos al estudio hasta 3,3 durante el estudio) que con el régimen de 10 UI/Kg (reducción de ABR desde el 5,13 en los 12 meses previos al estudio hasta 4,68 durante el estudio). El ABR medio estimado mediante modelo de Poisson fue de 2,51 (IC 95%: 1,42 – 4,43) en el brazo de 40 UI/kg y de 4,56 (IC 95%: 3,01 – 6,90) en el brazo de 10 UI/kg (4,9). El nivel medio estimado de FIX fue de 0,085 UI/ml (IC 95%: 0,077 – 0,093) en el brazo de dosificación de 10 UI/kg y de 0,273 UI/ml (IC 95% 0,248 – 0,300) en el de 40 UI/kg.

Se ha llevado a cabo un ensayo (Trial 3774: Paradigm™ 5), multicéntrico, abierto, no controlado, que incluía un único brazo de 25 pacientes pediátricos con hemofilia B severa previamente tratados (de 0 a 12 años) que recibieron una dosis en profilaxis de 40 UI/kg una vez a la semana con una duración de 52 semanas seguida de una fase de extensión opcional. Hubo 12 pacientes de 0-6 años y 13 pacientes de 7-12 años. Durante el estudio, se registraron 42 sangrados en 15 pacientes (73,8% en grupo de edad de 7-12 años), de los cuales se resolvieron el 93% (39 de 42 hemorragias) con tasas similares de éxito en ambos grupos de edad: 36 (86%) hemorragias se detuvieron con una inyección y 5 (12%) hemorragias se detuvieron con dos inyecciones. La mediana del ABR fue de 1,42 frente a un histórico de 2,51 en pacientes en tratamiento previo con profilaxis, y 1,89 frente a un histórico de 10,30 en pacientes que previamente recibían tratamiento a demanda (7,10).

#### **Eficacia en cirugía**

Un ensayo abierto, multicéntrico, no controlado (Trial 3773: Paradigm™ 3) evaluó la eficacia y seguridad de nonacog beta pegol en intervenciones quirúrgicas en pacientes con hemofilia B. El análisis de la eficacia incluyó 13 intervenciones de cirugía mayor practicadas en 13 pacientes adultos y adolescentes con tratamiento previo. Se practicaron 9 intervenciones de tipo ortopédico, 1 gastrointestinal y 3 cirugías en la cavidad bucal. El efecto hemostático de nonacog beta pegol fue excelente en 10 pacientes (76,9%) y bueno en 3 (23,1%), siendo la tasa de éxito del 100%. Los pacientes recibieron una inyección previa a la operación de 80 UI/kg el día de la intervención, e inyecciones de 40 UI/kg después de la operación. La dosis de 80 UI/kg previa a la operación fue eficaz y ningún paciente necesitó dosis adicionales el día de la intervención. En el posoperatorio, día 1 a 6 y día 7 a 13, la mediana del número de dosis de 40 UI/kg adicionales administradas fue de 2,0 y 1,5, respectivamente. El consumo medio total de nonacog beta pegol durante y después de la intervención fue de 241 UI/kg (intervalo: 81–460 UI/kg) (6,7).

#### **Estudio de extensión (Trial 3775: Paradigm™ 4)**

El ensayo clínico de extensión (Trial 3775) fue un estudio abierto, no aleatorizado, multinacional, cuyo objetivo era evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento de los episodios de sangrado y

de la profilaxis a largo plazo con nonacog beta pegol (7,11). En este estudio se incluyeron pacientes provenientes de los estudios 3747 (ensayo pivotal) y 3773 (ensayo de cirugía). Las ramas de tratamiento fueron iguales que en el estudio pivotal (Trial 3747) con el fin de recoger datos adicionales de seguridad, además de introducir la dosificación de 80 UI/kg cada 2 semanas. También se estudiaron la eficacia clínica en el tratamiento de sangrados, el tratamiento de profilaxis de sangrado a largo plazo y la actividad del FIX. En este ensayo participaron 71 pacientes (15 adolescentes (13-17 años) y 56 adultos (18-66 años)), de los cuales seis abandonaron el estudio, uno debido a ineffectividad (40 UI/Kg/semana). En este ensayo, los pacientes tenían la posibilidad de cambiar de rama previo acuerdo con el investigador principal. Un total de 9 pacientes (12,7%) cambiaron de rama.

En este ensayo se produjeron 207 sangrados, de los que el 87,9% fueron resueltos con una única inyección de nonacog beta pegol, 9,2% se resolvieron con dos inyecciones, y 2,9% con 3-4 inyecciones. El 84,7% de los episodios de sangrado fueron resueltos con una inyección en el brazo de profilaxis de 40 UI/kg frente al 82,9% del brazo de 10 UI/kg, y 94,5 % del brazo a demanda. El ABR estimado fue de 1,84 (IC 95%: 1,00 - 3,38) para el brazo de 10 UI/Kg y 1,84 (IC 95%: 1,26 -2,70) para el brazo de 40 UI/Kg. Un total de 14 pacientes se sometieron a 24 cirugías, de las cuales 3 fueron cirugías mayores. La evaluación clínica de la respuesta hemostática durante la cirugía fue evaluada por el cirujano, el anestesiista y/o el investigador. En 20 de las 24 cirugías (83%) se consideró que la respuesta era excelente, en dos se consideró buena, y en otras dos no se determinó.

#### **Datos agrupados ensayos Paradigm™**

Un total de 115 pacientes fueron tratados con nonacog beta pegol semanal, de los cuales 54 pacientes recibieron profilaxis con 40 UI/Kg, y 15 pacientes recibieron tratamiento a demanda. De los 54 pacientes tratados con 40 UI/Kg semanal, 39 (72%) no tuvieron hemorragias espontáneas, y 15 pacientes (28%) sufrieron 46 hemorragias espontáneas durante un periodo de tratamiento medio de 1,1 años (12).

En total hubo 597 episodios hemorrágicos ocurridos durante los ensayos 3747, 3773 y 3774, los cuales se trataron con 40 UI/kg de nonacog beta pegol si eran hemorragias leves o moderadas o con 80 UI/kg para hemorragias graves. La evaluación global de la eficacia hemostática se llevó a cabo por el paciente o cuidador (en caso de tratamiento ambulatorio) o el investigador del centro de estudio (en caso de tratamiento con supervisión médica) mediante una escala de 4 puntos de excelente, buena, moderada o insuficiente. De las 597 hemorragias tratadas observadas en 79 (75%) de los 105 pacientes de los ensayos 3747, 3773 y 3774, 521 (87%) hemorragias se detuvieron con 1 inyección y 60 (10%) hemorragias se detuvieron con 2 inyecciones. La media de dosis de nonacog beta pegol empleado para el tratamiento de todos los sangrados fue 42,3 UI/Kg (20,3-44,47) (6,9).

La tasa de éxito y la dosis necesaria para el tratamiento de los episodios hemorrágicos fueron independientes de la localización de la hemorragia. La tasa de éxito para el tratamiento de los episodios hemorrágicos también fue independiente de si la naturaleza de la hemorragia era traumática o espontánea (7).

La mediana (IQR) de ABR en los pacientes (de 13 a 65 años) tratados con una dosis en profilaxis de 40 UI/kg una vez a la semana fue de 1,04 (0,00; 4,01), mientras que la ABR traumática fue de 0,00 (0,00; 2,05), la ABR articular fue de 0,97 (0,00; 2,07) y la ABR espontánea fue de 0,00 (0,00; 0,99) (6). En 29 de los pacientes tratados, 13 pacientes con 20 articulaciones afectadas se trataron durante un año con una dosis en profilaxis semanal de 40 UI/kg. Al final del ensayo, 18 de estas 20 articulaciones (90%) dejaron de estar afectadas (6,7).

#### **Seguridad**

La base de datos de seguridad se compone de 115 pacientes tratados previamente (12 pacientes 0-6 años; 13 pacientes 7-12 años; 18 pacientes 13-17 años; 72 pacientes 18-70 años) que han recibido al menos una dosis de nonacog beta pegol en ensayos clínicos (estudios 3639, 3747, 3773, 3775 y fase principal del estudio 3774), con una exposición total de 8.801 días (24,1 pacientes/año). La mayoría de pacientes participaron en más de un ensayo, lo cual explica que la suma de pacientes en estudios individuales sea mayor que el número de pacientes únicos expuestos. 48 pacientes tuvieron más de 100 días de exposición al fármaco y 57 menos de 100 días (7).

Un total de 645 acontecimientos adversos (AAs) fueron notificados en 98 (85,2%) de los pacientes, siendo la mayoría de ellos leves. El ratio global fue de 3,8 AAs por paciente y año de exposición. Este ratio fue mayor en niños de 0-12 años que en adolescentes y adultos mayores de 13 años.

En ensayos clínicos, los AAs notificados con mayor frecuencia fueron nasofaringitis (35 eventos en 19 (16,5%) pacientes), infecciones del tracto respiratorio superior (20 eventos en 13 (11,3%) pacientes), contusión (27 eventos en 15 (13,0%) pacientes) y tos (23 eventos en 14 (12,2%) pacientes).

En la ficha técnica se recogen como reacciones adversas frecuentes las náuseas, el prurito, la fatiga y las reacciones en el lugar de la inyección (6).

La variable principal de los ensayos 3747, 3775 y 3774 fue la incidencia de aparición de anticuerpos inhibidores frente al FIX (definido como al menos una muestra con un título  $\geq 0,6$  unidades Bethesda (BU)). Ninguno de los pacientes previamente tratados tuvo una muestra positiva a anticuerpos inhibidores frente al FIX. Ninguno de los pacientes presentó un evento de falta de eficacia que pudiera tener relación con el desarrollo de inhibidores.

Las reacciones adversas en el lugar de la inyección (como dolor, inflamación, eritema y picor en la zona de inyección) son frecuentes con la administración de productos de FIX. Se detectaron 5 reacciones adversas de este tipo en 4 pacientes tratados con nonacog beta pegol. No hubo notificación de ningún evento tromboembólico en los ensayos clínicos. Se produjo la muerte de un paciente incluido en el programa, aunque se considera que no estuvo relacionada con la administración de nonacog beta pegol. El paciente estaba diagnosticado de carcinoma hepatocelular en estadio IV metastásico. Se notificaron 12 AAs graves en 11 pacientes y solo un AA de hipersensibilidad esté probablemente relacionado con nonacog beta pegol.

De forma global, no se han observado cambios relevantes en los parámetros de hematología, bioquímica, coagulación y análisis de orina.

Se ha notificado síndrome nefrótico tras un intento de inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacción alérgica (6). Este efecto adverso es relativamente común en inmunotolerancia independientemente del principio activo utilizado.

Nonacog beta pegol no tiene indicación en pacientes menores de 12 años debido al potencial riesgo de efectos adversos neurológicos con el polietilenglicol (7). En embarazo y lactancia tampoco existe experiencia de uso, ya que la hemofilia B es una enfermedad que raramente afecta a mujeres. En todo caso, solo se recomienda su uso si está estrictamente indicado (6).

Se han notificado sobredosis de hasta 169 UI/kg en ensayos clínicos. No se han notificado síntomas asociados con la sobredosis (6).

## DISCUSIÓN

El desarrollo de nonacog beta pegol en hemofilia B para terapia de reemplazo con FIX ha tenido por objeto reducir la carga que supone el tratamiento profiláctico con perfusiones intravenosas cada 3 o 4 días con los FIX plasmáticos y r-FIX SHL. La autorización de nonacog beta pegol (N9-GP) se ha basado en el desarrollo clínico denominado Paradigm™, el cual ha demostrado su eficacia para la prevención de los sangrados en adultos y adolescentes previamente tratados, en el tratamiento de sangrados y en su utilización en hemostasia perioperatoria (7-12).

El tratamiento de referencia de la hemofilia B es la profilaxis con administración de FIX derivados del plasma o recombinantes, con el objetivo de minimizar la aparición de hemorragias espontáneas. En caso de hemorragias intercurrentes, tanto secundarias a traumatismos como espontáneas, o para prevenir el sangrado antes de una actividad deportiva o una cirugía, es necesaria la administración de dosis adicionales. El tratamiento profiláctico consiste en administrar una dosis de factor IX de 25-40 UI/Kg entre dos y tres veces por semana. En ensayos clínicos se ha confirmado la superioridad del reemplazo profiláctico de factor IX para evitar hemorragias, frente al tratamiento a demanda (12). La vida media del factor IX nativo plasmático es de 16-18 horas. El desarrollo de fármacos con una vida media mayor, puede reducir la frecuencia de inyección manteniendo unos niveles mínimos eficaces para la prevención de sangrados (13).

Se espera que las variables farmacocinéticas/farmacodinámicas (en particular la vida media y los niveles de actividad de FIX) estén asociadas a una mejora en la pauta de administración que sea relevante para clínicos y pacientes, con una eficacia y seguridad al menos similar a la esperable con los productos de vida media estándar. Por ello, en los ensayos clínicos principales se utilizaron variables que trataron de medir el beneficio clínico, además de valorar también la dosis recomendada de nonacog beta pegol. En los mismos, se probaron dos pautas posológicas para la profilaxis de sangrado en hemofilia B con nonacog beta pegol: 10 UI/Kg semanal y 40 UI/Kg semanal. Se observó que la pauta de 40 UI/Kg semanal era más efectiva que la pauta de 10 UI/Kg semanal en cuanto a reducción en el número de hemorragias y ABR, por lo cual se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis de 40 UI/kg una vez a la semana, y posteriormente considerar ajustes de dosis e intervalos de administración basándose en los niveles de FIX y tendencia de sangrado del paciente (7,9).

En cuanto a la eficacia hemostática global, nonacog beta pegol tuvo una tasa de éxito del 92,2% en el tratamiento de hemorragias, y la mayoría (97%) se resolvieron con 1-2 inyecciones (7). El desarrollo clínico de nonacog beta pegol es acorde a los requerimientos de la normativa europea en cuanto al número de pacientes, seguimiento y variables evaluadas (14). Sin embargo, tiene diversas limitaciones: número de pacientes reclutados en los ensayos es bajo, diseño abierto de los estudios, ensayos sin control, además existen diferencias importantes relacionadas con el diseño y características de la población incluida en cada uno de ellos. Todo ello debido a la baja prevalencia e incidencia de la enfermedad. Asimismo, no existen datos comparativos de eficacia y seguridad con otros FIX. Existen datos indirectos abiertos pre-post en los pacientes del estudio pivotal que habían sido tratados previamente con otro FIX, en los cuales se observaron reducciones en el ABR cuando empezaron a ser tratados con nonacog beta pegol, aunque estos datos no son metodológicamente tan robustos como los que se hubiesen obtenido con una comparación directa prospectiva aleatorizada (15-17). Existe una comparación no directa, sino antes-después farmacocinética entre el nonacog beta pegol y Benefix, uno de los rFIX de vida media estándar (estudio Paradigm™ 1). La vida media de nonacog beta pegol fue 4,8 veces más larga que la de Benefix y el

AUC unas 10 veces mayor, de manera similar a lo observado en estudios preclínicos (7). Además, se ha identificado un ensayo aleatorizado, abierto, de fase I, con cruzamiento en pacientes con hemofilia B previamente tratados en el que se compara desde el punto de vista farmacocinético una dosis de nonacog beta pegol (50 UI/kg) frente a una dosis de rFIX con fracción proteica (eftrenonacog alfa 50 UI/kg) (Paradigm™ 7) (18). Se reclutaron un total de 15 pacientes (8 pacientes a un grupo y 7 a otro) y los pacientes recibieron la segunda dosis del otro fármaco (cruzamiento) con al menos 21 días después de la primera dosis del primer fármaco. La variable primaria utilizada fue el área bajo la curva de tiempo-actividad de FIX de 0 al infinito obteniéndose un ratio de 4,39 ( $p < 0,0001$ ) siendo significativamente mayor, desde el punto de vista estadístico, para el nonacog beta pegol (18). Dicho estudio no ha sido evaluado por autoridades sanitarias, dado que no fue incluido en el dossier de registro.

Las comparaciones indirectas en eficacia y seguridad que puedan realizarse entre los diferentes productos de vida media prolongada presentan las limitaciones derivadas de unos datos obtenidos en diferentes poblaciones, existiendo diferencias en los diseños de estudios y metodologías de análisis farmacocinéticos, y en la definición de variables no necesariamente equiparables (15-17). Cuando las comparaciones indirectas se realizan sobre datos farmacodinámicos, existe la limitación adicional de la variabilidad que existe en la determinación de la potencia de FIX, ya que dependiendo de los métodos y reactivos utilizados, puede haber variaciones de hasta el 40%. Dicha variabilidad está advertida en las recomendaciones sobre monitorización de la actividad de FIX que se incluyen en las fichas técnicas de los diferentes FIX.

Para el desarrollo de fármacos de vida media prolongada es importante realizar estudios que evalúen parámetros farmacocinéticos de relevancia clínica. En este caso los niveles alcanzados de FIX en los brazos de profilaxis en el estudio pivotal 3747 fueron considerablemente altos (0,085 UI/ml y 0,273 UI/ml), lo que podría reflejar que se podría ampliar el intervalo de administración. En la bibliografía se recoge que con niveles superiores a 0,01 UI/ml es menos frecuente sufrir sangrados espontáneos y preservar la función de la articulación (1), por lo que se ha apoyado que el objetivo de la profilaxis era mantener unos niveles mayores a 0,01 UI/ml. El desarrollo de fármacos de vida media larga ha hecho posible mantener esos niveles, y actualmente se discute sobre los niveles óptimos de FIX para evitar hemorragias en las articulaciones. Algunos expertos recomiendan unos niveles entre 0,15 UI/ml y 0,20 UI/ml (2-4). Se espera que el mantenimiento de los niveles fisiológicos de FIX se asocie con resultados clínicos relevantes. No obstante, habría que destacar que no se hayan probado dosis  $< 40$  UI/kg o intervalos de dosificación más amplios (mayor a 1 semana) pudiendo demostrar un beneficio real de nonacog beta pegol.

Otra de las limitaciones del desarrollo clínico es que no existen datos clínicos robustos en pacientes no tratados previamente para poder establecer una recomendación de uso en los mismos. Actualmente hay en marcha un ensayo clínico fase 3 abierto, multicéntrico, no controlado, de una única rama para evaluar la eficacia y seguridad de nonacog beta pegol en profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B no tratados previamente menores de 6 años (Trial 3895) (7).

En relación a la evaluación de seguridad, los datos disponibles sugieren que el potencial de aparición de reacciones alérgicas de hipersensibilidad, desarrollo de anticuerpos inhibidores y eventos trombóticos es bajo, no habiéndose demostrado que existan diferencias en el perfil de seguridad de los diferentes FIX (19,20). No se han identificado EA relacionados con la acumulación de PEG, sin embargo no se tienen datos a largo plazo, por lo que existe

incertidumbre en relación a la seguridad del PEG. En particular, ninguno de los pacientes previamente tratados tuvo una muestra positiva a anticuerpos inhibidores frente al FIX durante el tratamiento con nonacog beta pegol, ni ninguno de ellos presentó un evento de falta de eficacia que pudiera tener relación con el desarrollo de inhibidores. En caso de presentarse falta de eficacia por presencia de inhibidores, es de elección la terapia de inmunotolerancia, la cual consiste en la administración de factores de coagulación a altas dosis durante un largo período de tiempo. Existe menos evidencia de la eficacia de la inmunotolerancia en pacientes con HB en comparación con la hemofilia A (21).

Por otra parte, existen peculiaridades derivadas del proceso de fabricación que pueden ser de relevancia para la seguridad. Por ejemplo, el nonacog beta pegol presenta el inconveniente de no poder recomendarse en niños < 12 años debido a su contenido en PEG y la falta de datos evaluar su impacto clínico y toxicidad a largo plazo. Asimismo, los productos recombinantes que se producen en ovario de hámster chino (nonacog alfa, nonacog gamma, nonacog beta pegol, albutrepenonacog) están contraindicados en pacientes alérgicos a proteínas de hámster.

Finalmente, se están investigando otros tratamientos para la hemofilia B con otros mecanismos de acción distintos y mayor duración de acción. El anticuerpo monoclonal concizumab, que actúa inhibiendo la ruta del inhibidor de factor tisular, y la antitrombina usando pequeñas moléculas de ARN de interferencia, se pueden administrar por vía subcutánea y podrían ser útiles en pacientes con hemofilia B (13). Asimismo, existen desarrollos clínicos en curso con terapia génica para la hemofilia B grave. El tratamiento consiste en una administración intravenosa única de un virus adenoasociado conteniendo la secuencia del gen que codifica el FIX Padua, el cual presenta una capacidad de coagulación hasta 10 veces superior al del factor IX normal (13).

## CONCLUSIÓN

Nonacog beta pegol ha sido autorizado para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes de 12 años en adelante con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). La evaluación de su eficacia y seguridad se realizó fundamentalmente mediante 4 ensayos clínicos fase III no controlados donde se incluyeron un total de 115 pacientes previamente tratados, entre ellos hay un estudio de extensión. En estos ensayos se incluyó a población adulta, pediátrica y pacientes sometidos a cirugía. El objetivo era evaluar la eficacia y seguridad de nonacog beta pegol como profilaxis o tratamiento de hemorragias.

En el ensayo clínico pivotal (Trial 3747: Paradigm™ 2), la dosis de 40 UI/Kg semanal en profilaxis de hemofilia B demostró ser superior a la de 10 UI/Kg en reducir el número de sangrados espontáneos. De los 54 pacientes tratados con 40 UI/Kg semanal, 39 (72%) no tuvieron hemorragias espontáneas, y 15 pacientes (28%) sufrieron 46 hemorragias espontáneas. El ABR en el grupo de 40 UI/kg fue de 2,51 (IC 95%: 1,42 – 4,43) frente a 4,56 (IC 95%: 3,01 – 6,9) en el grupo de 10 UI/kg. Asimismo, la tasa de éxito global (definida como excelente o buena) para la variable control de hemorragias fue del 92,2% (IC 95% 86,9 – 95,4) y el 87% de éstas se controlaron con una única inyección y el 97,4% con 2 inyecciones. La tasa de éxito y la dosis necesaria para el tratamiento de los episodios hemorrágicos fueron independientes de la localización de la hemorragia. En el estudio Paradigm™ 3, la tasa de éxito fue del 100% en las 13 intervenciones de cirugía mayor del ensayo 3773, de las cuales 10 fueron excelentes y 3 buenas.

Dentro de las limitaciones del desarrollo clínico del nonacog beta pegol como pueden ser el diseño de los estudios y número bajo de pacientes incluidos, hay que destacar que no existen datos comparativos directos de eficacia y seguridad frente a otros FIX,

incluidos los FIX de vida media prolongada autorizados recientemente. Existe una comparación no directa, antes-después farmacocinética, entre el nonacog beta pegol y Benefix, uno de los rFIX de vida media estándar (estudio Paradigm™ 1). Los datos mostraron que la vida media de nonacog beta pegol es aproximadamente 4,8 veces más larga que la de Benefix y el AUC unas 10 veces mayor (7). Si bien las diferencias pronunciadas en el perfil farmacocinético entre los rFIX de vida media prolongada y el resto pueden considerarse de relevancia clínica, particularmente en el régimen de profilaxis, la eficacia parece ser similar. No obstante, la ampliación del intervalo de administración a una vez por semana aporta ventajas a los pacientes tratados con profilaxis a largo plazo, reduciendo el número de inyecciones y el consumo de factores.

Nonacog beta pegol ha demostrado tener un buen perfil de seguridad, no siendo necesaria la monitorización estrecha de los niveles de factor IX. Los EA notificados con mayor frecuencia en los ensayos clínicos fueron nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, contusión y tos. Existe un riesgo potencial de efectos tromboembólicos, aunque en ensayos clínicos no se ha observado. También pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad (1 caso notificado en ensayos clínicos) o anticuerpos antifármaco que reduzcan la eficacia terapéutica (ningún caso detectado en los estudios realizados). Los datos sobre seguridad son limitados. Dado que nonacog beta pegol contiene PEG, no se recomienda su uso en niños < 12 años de edad por motivos de seguridad.

En el momento actual, no se dispone de datos de eficacia y seguridad de nonacog beta pegol en el tratamiento de pacientes no tratados previamente (a la espera de los resultados de estudios en curso).

Nonacog beta pegol es una alternativa a los demás FIX autorizados para la profilaxis de sangrados, tratamientos de hemorragias y mantenimiento de la hemostasia perioperatoria en pacientes con hemofilia B aportando la ventaja de una mayor duración de acción (al igual que los otros rFIX de vida media prolongada: albutrepenonacog alfa y eftrenonacog alfa) en comparación con los factores IX de vida media estándar, lo cual se traduce en una ampliación de los intervalos de administración a una vez por semana en profilaxis y a un menor consumo de unidades de factor IX, considerándose una ventaja de relevancia clínica en el manejo de los pacientes con HB. Nonacog beta pegol, albutrepenonacog alfa y eftrenonacog alfa son alternativas de similar utilidad y beneficio clínico, sin evidencia que permita considerar superioridad de uno sobre otro.

Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis de 40 UI/Kg una vez a la semana, y considerar ajustes de dosis e intervalos de administración basándose en los niveles de FIX y tendencia de sangrado del paciente.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) emitió en fecha 07/10/2020 resolución de financiación para el medicamento REFIXIA® (nonacog beta pegol) en el tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes de 12 años en adelante con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX).*

*La elección entre REFIXIA® (nonacog beta pegol) y las alternativas existentes, se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. WFH Report on the Annual Global Survey 2018. Montreal, Quebec: World Federation of Hemophilia; 2018. <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1731.pdf>
2. Aznar JA, Altisent C, Álvarez-Román MT, Bonanad S, Mingot-Castellano ME, López MF. Moderate and severe haemophilia in Spain: An epidemiological update. *Haemophilia*. 2018; 24: e136-e139.
3. Ministerio de Sanidad. Nota informativa de 20 de febrero de 2020: El Ministerio de Sanidad financiará a partir del día 1 de marzo dos medicamentos para los pacientes con hemofilia B. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/eu/gabinete/notasPrensa.do?metodo=detalle&id=4795> [Acceso: 24 de febrero de 2020]
4. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A y B. *Br J Haematol*. 2008; 140: 378-84.
5. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19: e1-e47.
6. Ficha técnica autorizada de Refixia® (nonacog beta pegol). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171193001/FT\\_1171193001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171193001/FT_1171193001.html) [Acceso: 10 Febrero 2020].
7. European public assessment report (EPAR) Refixia®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/refixia>. [Acceso 10/02/2020]
8. Negrier C, Knobe P, Tiede P, Giangrande P, Møss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood* 2011; 118: 2695-701.
9. Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, et al. Recombinant long-acting glycopegylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood* 2014; 124: 3880-6.
10. Carcao M, Zak M, Abdul Karim F, Hanabusa H, Kearney S, Lu MY, et al. Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial. *J Thromb Haemost*. 2016; 14: 1521-9.
11. Young G, Collins PW, Colberg T, Chuansumrit A, Hanabusa H, Steven R, et al. Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm<sup>TM4</sup>). *Thromb Res*. 2016; 141: 69-76.
12. Oldenburg J., Carcao M., Lentz SR., Mahlangu Johnny et al. Once weekly prophylaxis with 40IU/Kg nonacog beta pegol (N9-GP) achieves trough levels of >15% in patients with haemophilia B: pooled data from de paradigm trials. *Haemophilia*. 2018; 911-20.
13. Miesbach W, Schwable J, Muller MM, Seifried E. Treatment options in hemophilia. *Dtsch Arztebl Int*. 2019; 116: 791-98.
14. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. EMA/CHMP/BPWP/144552/2009 rev. 2 Corr. 1 2. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu> [Acceso: 3 de abril de 2020]
15. Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico (GCPT). Informe de Posicionamiento Terapéutico de nonacog gamma (Rixubis®) en hemofilia B. Documento IPT, 43/2017. V1, de 16 de noviembre de 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nonacog-gamma-Rixubis-hemofilia-B.pdf?x14717> [Acceso: 14 de febrero de 2019]
16. Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico (GCPT). Informe de Posicionamiento Terapéutico de eftrenonacog alfa (Alprolix®) en hemofilia B. Documento; IPT, 31/2017.V1, de 31 de julio de 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-eftrnonacog-alfa-Alprolix-hemofilia-B.pdf?x14717> [Acceso: 14 de febrero de 2019]
17. Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico (GCPT). Informe de Posicionamiento Terapéutico de albutrepenonacog alfa (Idelvion®) en hemofilia B. IPT, 30/2017.V1. Fecha de publicación: 31 de julio de 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-albutrepenonacog-alfa-Idelvion-hemofilia-B.pdf?x14717> [Acceso: 14 de febrero de 2019]
18. Escuriola E, Etingshausen C, Hegemann I, Simpson ML, Cuker A, Kulkarni R, Pruthi RK, et al. Favorable pharmacokinetics in hemophilia B for nonacog beta pegol versus recombinant factor IX-Fc fusion protein: A randomized trial. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 ; 3: 268-76.
19. Mahlangu JN. Updates in clinical trial data of extended half-life recombinant factor IX products for the treatment of haemophilia B. *Ther Adv Hematol*. 2018; 9: 335-46.
20. Mancuso ME, Santagostino E. Outcome of Clinical Trials with New Extended Half-Life FVIII/IX Concentrates. *J. Clin. Med*. 2017; 6: 39-53.
21. Young G, Blain R, Nakagawa P, Nugent DJ. Individualization of bypassing agent treatment for haemophilic patients with inhibitors utilizing thromboelastography. *Haemophilia*. 2006; 12: 598-604.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

#### **Comunidad Autónoma de Andalucía**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Federación Española de Hemofilia, la Real Fundación Victoria Eugenia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.