

RECOMENDACIONES SOBRE **Hemofilia B**

COORDINADORES

María Teresa Álvarez Román
Olga Benítez Hidalgo
José Manuel Calvo Villas
Mariana Canaro Hirnyk
Noelia F. Pérez González
Manuel A. Rodríguez López

Con el aval científico de:



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

X X



X Y



X X



RECOMENDACIONES SOBRE Hemofilia B

COORDINADORES

Dra. María Teresa Álvarez Román
Hematóloga, Hospital Universitario La Paz (Madrid)

Dra. Olga Benítez Hidalgo
Hematóloga, Hospital Universitario Vall d'Hebron (Barcelona)

Dr. José Manuel Calvo Villas
Hematólogo, Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)

Dra. Mariana Canaro Hirnyk
Hematóloga, Hospital Universitario Son Espases (Palma)

Dra. Noelia F. Pérez González
Hematóloga, Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería)

Dr. Manuel A. Rodríguez López
Hematólogo, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro (Vigo)

© Los autores, 2022

Diseño, -ización y coordinación editorial:



Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN:

Depósito Legal:

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

Este material ha sido entregado previa solicitud de un profesional sanitario.

RECOMENDACIONES SOBRE Hemofilia B

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN A LA HEMOFILIA B	5
PRODUCTOS FARMACOLÓGICOS DISPONIBLES PARA LA HEMOFILIA B	9
Productos plasmáticos FIX (pdFIX)	9
Productos recombinantes de FIX de vida media estándar (rFIX-SHL)	10
Ventajas y limitaciones de los productos rFIX-SHL frente a los rFIX-EHL	12
Recomendaciones sobre el uso de rFIX-SHL	13
Productos recombinantes de FIX de vida media extendida (rFIX-EHL)	13
Ventajas y limitaciones de los productos rFIX-EHL	18
Recomendaciones sobre el uso de rFIX-EHL	19
FARMACOCINÉTICA DEL FACTOR IX (FIX)	20
Análisis farmacocinéticos	21
Ventajas y limitaciones de la profilaxis guiada por la PK	17

Recomendaciones sobre la realización de análisis PK	23
MONITORIZACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO	25
Tratamiento a demanda y en cirugías	25
Recomendaciones en el tratamiento a demanda y en cirugías	27
Monitorización y seguimiento de la profilaxis	27
Recomendaciones sobre la profilaxis	30
Desarrollo de inhibidores	30
Recomendaciones en relación con el desarrollo de inhibidores	34
Pruebas de laboratorio	34
Recomendaciones sobre las pruebas de laboratorio disponibles	38
Recomendaciones “ <i>must have</i> ” de atención a personas con hemofilia B en centros pequeños	39
OPCIONES TERAPÉUTICAS FUTURAS	41
Terapia génica	41
Terapias subcutáneas reequilibrantes de la hemostasia	41
RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL ABORDAJE DE LA HEMOFILIA B	43
REFERENCIAS	44

INTRODUCCIÓN A LA HEMOFILIA B

La hemofilia B es un **trastorno de la coagulación hereditario** (herencia recesiva ligada al cromosoma X) caracterizado por una deficiencia o ausencia del factor de coagulación IX (FIX)^(1, 2). Hasta la fecha, se han identificado más de 1000 mutaciones en el gen F9 en las personas con hemofilia B⁽²⁾. Según datos globales, es menos común que la hemofilia A, pues lo presenta el 15-20 % de las personas con hemofilia^(1,3).

La hemofilia B puede **clasificarse, en función de los niveles de FIX en plasma**, como leve, moderada o grave^(3,4). La sintomatología o fenotipo hemorrágico se correlaciona con el grado de deficiencia de este factor⁽⁴⁾ (tabla 1).

Tabla 1. Relación entre el fenotipo hemorrágico y el nivel de FIX en función de la gravedad de la hemofilia B

Gravedad	Nivel de FIX	Fenotipo hemorrágico
Grave	< 1 % (< 0,01 UI/ml)	<ul style="list-style-type: none">■ Hemorragias espontáneas en articulaciones o músculos, predominantemente en ausencia de desafíos hemostáticos identificables
Moderada	1-5 % (0,01-0,05 UI/ml)	<ul style="list-style-type: none">■ Hemorragias espontáneas ocasionales■ Hemorragia prolongada en traumatismos o cirugías menores
Leve	5-40 % (0,05-0,40 UI/ml)	<ul style="list-style-type: none">■ Hemorragias espontáneas poco frecuentes■ Hemorragias graves en traumatismos, cirugías mayores o tras las extracciones dentales

FIX: factor de coagulación IX.

Fuente: adaptada de Srivastava A et al⁵.

La atención de las personas con hemofilia B es compleja y requiere de un equipo multidisciplinar. Por ello, es importante que existan

centros especializados a nivel nacional y regional en el tratamiento de la hemofilia que recojan la experiencia, el conocimiento y el abordaje integral de estos pacientes⁽⁴⁾.

Las personas con hemofilia B, especialmente los casos graves, pueden presentar hemorragias articulares (hemartrosis) que aumentan el **riesgo de aparición de daño articular y enfermedad articular**. Incluso un único episodio de hemartrosis podría desencadenar artropatía. Por tanto, hacer un seguimiento de la salud articular es importante a la hora de escoger el tratamiento más adecuado y evaluar su efectividad^(4,5).

Actualmente, el **tratamiento estándar** para la hemofilia B se basa en la **terapia de reemplazo con concentrados del FIX**, en régimen a demanda (episódico) o en profilaxis, para el tratamiento y la prevención de las hemorragias, así como del daño articular asociado^(3,4,6,7).

En el **tratamiento a demanda** se administran concentrados de FIX para lograr la hemostasia ante hemorragias o previamente a la cirugía, generalmente a personas con hemofilia B leve o moderada.

La **profilaxis** consiste en la administración **regular o continua** de concentrados de FIX para prevenir los sangrados, y puede clasificarse en primaria, secundaria o terciaria, en función del momento en el que se inicia (tabla 2)^(3,4).

El inicio precoz de la profilaxis (primaria o secundaria) ofrece mejores resultados clínicos, ya que parece ser un factor del pronóstico clínico a largo plazo⁽⁴⁾. Además, se ha observado que un número pequeño de hemorragias articulares antes de iniciar la profilaxis podría ser suficiente para desencadenar enfermedad articular. Por ello, las guías nacionales, europeas e internacionales coinciden en que es recomendable iniciar la profilaxis con concentrados de FIX lo antes posible para mantener niveles de FIX suficientes que eviten el desarrollo de la enfermedad articular^(3,4,6,8).

Tabla 2. Tipo de profilaxis según el momento de inicio

Tipo de profilaxis	Momento de inicio
Primaria	<ul style="list-style-type: none"> ■ En ausencia de enfermedad articular documentada (exploración física y/o estudios de imagen –ecografía, RMN– de las articulaciones) ■ Antes de que exista evidencia clínica de una segunda hemorragia en alguna articulación (tobillos, rodillas, caderas, codos u hombros) y de los 3 años
Secundaria	<ul style="list-style-type: none"> ■ Antes de que haya evidencia clínica de enfermedad articular, después de que se hayan producido ≥ 2 hemorragias en una articulación; generalmente a los 3 años o después
Terciaria	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tras la aparición de enfermedad articular documentada. Se refiere generalmente a la iniciada en la edad adulta

RMN: resonancia magnética nuclear.

Fuente: adaptada de Srivastava A *et al*⁽⁴⁾

En general, se recomienda la profilaxis primaria con concentrados del FIX en personas con hemofilia B grave (FIX < 1 %) para prevenir las hemorragias y el daño articular^(3,4,6). Sin embargo, también sería recomendable iniciar profilaxis con FIX en personas con hemofilia B moderada con niveles basales de FIX entre 1-3 %, o en personas con fenotipo hemorrágico grave y niveles de FIX > 3 %. También debería ofrecerse profilaxis con concentrados de FIX a personas que presenten ≥ 1 hemartros espontáneo o daño articular establecido con independencia del nivel basal de FIX^(1,3,4,6,8).

En la evaluación de la eficacia del tratamiento, diferentes trabajos ponen de manifiesto que mantener niveles valle de FIX cercanos al 1 % podría ser insuficiente, ya que se pueden producir hemorragias articulares subclínicas que favorecen la progresión de la artropatía. **Incrementar los niveles valle de FIX al 3-5 % podría eliminar el riesgo de daño articular**, y con niveles > 10 % el riesgo de hemar-

trosis espontánea es muy bajo^(3,4,6,9). Aunque es un tema controvertido, en la práctica clínica habitual el control de la eficacia del tratamiento (a demanda o en profilaxis) se ha llevado a cabo mediante la medición de los niveles valle de FIX, siguiendo una extrapolación de la práctica clínica que se sigue en la hemofilia A^(6,9). Sin embargo, en la profilaxis en personas con hemofilia B, la dosis y frecuencia de administración de los productos de FIX se debe establecer en función de la eficacia clínica observada, pero siempre en dosis e intensidad suficientes para prevenir el sangrado⁽⁴⁾.

Por otro lado, se debería tener en cuenta que, además del nivel de factor, hay otros parámetros que influyen en el fenotipo hemorrágico, como el tipo de mutación del gen del FIX, el estilo de vida, la actividad física, los accesos venosos, el estado articular, la farmacocinética del producto de FIX escogido o la adherencia al tratamiento. Por tanto, aunque las guías clínicas recomiendan mantener un nivel valle del 3-5 %, hay que considerar las diferencias en el comportamiento farmacocinético del concentrado de FIX infundido^(3,4,6).

De este modo, el nivel de FIX es solo un punto de partida en el control de las personas con hemofilia B y se deben tener en cuenta otros aspectos, como el tipo de concentrado de factor IX empleado y su farmacocinética, además de la clínica del paciente.



PRODUCTOS FARMACOLÓGICOS DISPONIBLES PARA LA HEMOFILIA B

Los productos de reemplazo disponibles en la actualidad incluyen los **FIX plasmáticos (pdFIX)**, los **FIX recombinantes (rFIX)** de vida media estándar (SHL) y, más recientemente, los FIX de **vida media extendida (EHL)**^(1,3,7).

El uso de productos pdFIX es cada vez más reducido en el abordaje de la hemofilia B. Así, recientemente el PedNet Registry (estudio de cohorte, multicéntrico, prospectivo y observacional; NCT02979119) ha comunicado la elección del concentrado de FIX en 175 niños con hemofilia B severa (< 1 %) en el periodo 2000-2020. El porcentaje de niños tratados con productos rFIX aumentó en comparación con el uso de pdFIX (64 %, 82 %, 88 % en los periodos de 2000-2004, 2005-2014 y 2015-2020, respectivamente). A partir de 2015 comenzó a aumentar el uso de rFIX-EHL (23 % de los rFIX). Sin embargo, según los datos comunicados, los rFIX-SHL son hasta el momento el primer tratamiento empleado en niños (en 2 de cada 3) con hemofilia B severa, aunque el uso de rFIX-EHL está aumentando, mientras que el de pdFIX se ha reducido considerablemente⁽¹⁰⁾.

Dado que actualmente el uso de productos pdFIX es muy reducido, este documento se va a centrar principalmente en los productos rFIX.

PRODUCTOS PLASMÁTICOS FIX (pdFIX)

Los concentrados pdFIX se producen a partir del plasma humano de donantes y están indicados en el tratamiento de la hemofilia B, tanto a demanda como en profilaxis. Tienen una vida media de 15-33 horas y, por norma general, en profilaxis se administran 20-40 UI/kg/cada 3 o 4 días. Sin embargo, la dosis y frecuencia de administración se deben establecer en función de la eficacia clínica observada^(3, 6). Actualmente su uso es limitado (tabla 3).

Tabla 3. pdFIX comercializados en España

Factor IX Grifols® (Grifols) ⁽¹¹⁾
Immunine® (Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch) ⁽¹²⁾
Octanine® (Octapharma) ⁽¹³⁾
Betafact® (Lfb Biomedicaments) ⁽¹⁴⁾

PRODUCTOS RECOMBINANTES DE FIX DE VIDA MEDIA ESTÁNDAR (rFIX-SHL)

Hasta la fecha hay dos productos rFIX-SHL aprobados y comercializados en España: nonacog alfa (BeneFIX®, Pfizer) y nonacog gamma (Rixubis®, Takeda). A continuación se resumen las principales características y datos de estos productos.

Nonacog alfa (BeneFIX®, Pfizer)

Es el primer producto rFIX-SHL desarrollado y fue aprobado para su comercialización por la Agencia Europea del Medicamento (EMA, del inglés *European Medicines Agency*) en 1997. Se puede administrar tanto en el tratamiento a demanda como en profilaxis en adultos y niños con hemofilia B⁽¹⁵⁾. Nonacog alfa ha demostrado ser eficaz y seguro en el tratamiento a demanda y en profilaxis en personas con hemofilia B grave o moderada (FIX < 5 UI/dl) tratados previamente (PTP, del inglés *previously treated patients*)⁽¹⁶⁾ y no tratados previamente (PUP, del inglés *previously untreated patients*)⁽¹⁷⁾. La profilaxis con FIX una vez a la semana reduce la tasa anual de hemorragias (ABR) en comparación con el tratamiento a demanda⁽¹⁸⁾. Además, nonacog alfa ha demostrado ser eficaz en el tratamiento hemostático de las cirugías⁽¹⁶⁾.

Según los datos de los ensayos clínicos, la semivida estimada de nonacog alfa es de 9,9 a 39,2 horas. Por ello, en profilaxis se recomienda la administración de nonacog alfa 40 UI/kg cada 72 o 96 horas^(4,19).

* En dos estudios abiertos se comprobó que BeneFIX® puede ser administrado de forma segura con una dosis de 100 UI/kg una vez por semana. Sin embargo, la vida media del medicamento y los escasos datos del estudio farmacocinético con el régimen de una vez por semana no permiten, en general, recomendar este régimen para la profilaxis a largo plazo en pacientes con hemofilia B grave –Kavakli *et al.* *Haemophilia*. 2016;22(3):381-8; Valentino *et al.* *Haemophilia*. 2014;20(3):398-406.

Sin embargo, datos recientes indican que la semivida podría estar subestimada y ser mayor en la práctica clínica real. El tiempo tomado como referencia para los análisis farmacocinéticos (72 horas es normalmente la última medida) ha podido influir en el cálculo de la vida media de los concentrados de FIX^(19,20). Por lo tanto, la concentración de nonacog alfa en sangre podría permanecer estable en un nivel bajo (0,02-0,03 UI/ml) durante más tiempo y, por tanto, podría espaciarse su administración⁽¹⁹⁾.

Medianas de tiempo según estos nuevos resultados⁽¹⁹⁾:

Tiempo en alcanzar 0,05 UI/ml:

- 70,5 h en pacientes \leq 12 años.
- 92 h en pacientes $>$ 12 años.

Tiempo en alcanzar 0,03 UI/ml:

- 95,5 h \leq 12 años.
- 131,5 h $>$ 12 años.

Tiempo en alcanzar 0,02 UI/ml:

- 121,5 h \leq 12 años.
- 167,5 h $>$ 12 años.

Por ello, para evaluar la semivida del rFIX-SHL en un adulto debería hacerse un seguimiento farmacocinético continuado durante al menos 96 h⁽²⁰⁾.

Nonacog gamma (Rixubis[®], Takeda)

Este concentrado, aprobado por la EMA en 2014, está indicado en el tratamiento a demanda y la profilaxis en hemofilia B en cualquier grupo de edad⁽²¹⁾. De modo general, se administra una dosis de 50 UI/kg dos veces por semana y tiene una semivida estimada de 25-27 horas^(21,22).

La eficacia y seguridad de nonacog gamma ha sido probada en ensayos clínicos en PTP (población adulta y pediátrica) tanto en el control de las hemorragias episódicas como en la profilaxis^(23,24), con propieda-

des farmacocinéticas comparables a nonacog alfa⁽²¹⁾. Además, nonacog gamma demostró una baja incidencia de desarrollo de inhibidores. También ha demostrado ser eficaz en el contexto de las cirugías⁽²⁵⁾. En los ensayos de continuación con el tratamiento con nonacog gamma a demanda o profilaxis se ha confirmado su eficacia y seguridad⁽²⁶⁾.

Recientemente, en un estudio observacional en personas con hemofilia B moderada o grave (< 5 UI/dl) que cambiaron del tratamiento a demanda (16,1 %) o en profilaxis (de las cuales, un 78,3 % con nonacog alfa; 21,7 % con pd-FIX [Immunine®]) a la terapia con nonacog gamma, no hubo cambios en el consumo del FIX ni en la tasa anual de hemorragias (ABR). El cambio de tipo de concentrado de FIX tampoco se asoció a un mayor riesgo de efectos adversos, como aumento de las hemorragias, desarrollo de inhibidores o eventos tromboticos⁽²⁷⁾.

Ventajas y limitaciones de los productos rFIX-SHL frente a los rFIX-EHL

VENTAJAS

- Existe una mayor evidencia y experiencia clínica en el uso de los rFIX-SHL, especialmente con nonacog alfa, tanto en PTP como en PUP^(6,16-19).
- En general, son productos más asequibles. Esto podría hacerlos más accesibles^(4,28), aunque puede haber grandes variaciones entre los centros.
- Atendiendo a la experiencia reportada en ensayos clínicos y en estudios de la vida real, la profilaxis semanal con rFIX-SHL (en concreto, con nonacog alfa*) podría ser una estrategia eficiente, similar a la de los productos rFIX-EHL, en algunos adultos con estilo de vida sedentario^(18,29).
- Los rFIX-SHL han demostrado ser eficaces en el control del sangrado tanto durante las cirugías como en el tratamiento a demanda^(16,17,21,25,30).
- Atendiendo tanto a su eficacia clínica como a un menor coste por unidad, los rFIX-SHL serían una alternativa eficiente en el abordaje terapéutico de la hemofilia B.

* En dos estudios abiertos se comprobó que BeneFIX® puede ser administrado de forma segura con una dosis de 100 UI/kg una vez por semana. Sin embargo, la vida media del medicamento y los escasos datos del estudio farmacocinético con el régimen de una vez por semana no permiten, en general, recomendar este régimen para la profilaxis a largo plazo en pacientes con hemofilia B grave –Kavakli et al. Haemophilia. 2016;22(3):381-8; Valentino et al. Haemophilia. 2014;20(3):398-406.

LIMITACIONES

- Requieren una administración más frecuente que podría condicionar la adherencia terapéutica en algunas personas y comprometer su eficacia^(1,3,6).
- La profilaxis regular con rFIX-SHL puede ser más complicada que con los concentrados rFIX-EHL en caso de existir malos accesos venosos, dada la mayor frecuencia de administración^(1,3,6).
- No obstante, datos recientes sugieren que la vida media de estos concentrados podría estar subestimada, y por tanto, podría espaciarse su administración⁽¹⁹⁾.

Recomendaciones sobre el uso de rFIX-SHL

TRATAMIENTO EFICIENTE

- Los productos rFIX-SHL son una opción de tratamiento eficiente para personas con hemofilia B en cualquier escenario.
- La profilaxis con rFIX-SHL es una opción eficaz y segura, tanto en PUP con PTP y está sustentada en una evidencia y experiencia clínica sobre su uso (especialmente con nonacog alfa).
- Es posible optimizar el tratamiento con los productos rFIX-SHL ajustando la dosis en función de la PK individual.

PRODUCTOS RECOMBINANTES DE FIX DE VIDA MEDIA EXTENDIDA (rFIX-EHL)

El fundamento para el desarrollo de los rFIX-EHL se basa en el intento de reducir la carga que en ocasiones supone para los pacientes la profilaxis, disminuyendo la frecuencia de infusiones, para así mejorar la adherencia y mantener concentraciones de FIX más elevadas que prevengan las hemorragias^(4,6). Sin embargo, hasta la fecha no hay una evidencia clara de que el cambio desde la profilaxis con rFIX-SHL a la profilaxis con rFIX-EHL mejore la adherencia. Del mismo modo, tampoco existe evidencia definitiva de que el cambio de una profilaxis con rFIX-SHL a otra con rFIX-EHL suponga una reducción de costes^(28,31).

Actualmente, existen tres técnicas para extender la semivida del FIX:

1. Unión a la fracción Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1): rFIXFc eftrenonacog alfa (Alprolix[®], Sobi).
2. Unión a albúmina: rIX-FP albutrepenonacog alfa (Idelvion[®], CSL Behring).
3. Glicopegilación sitio específico (PEG 40 KDa): N9-GP nonacog beta-pegol (Refixia[®], Novo Nordisk).

Eftrenonacog alfa (Alprolix[®], Sobi)

Es una proteína de fusión recombinante con FIX y el dominio Fc de la IgG1 humana. Está indicada en el tratamiento de episodios hemorrágicos (a demanda) y profilaxis en personas con hemofilia B. La vida media del producto es de 77,6 h y se recomienda una dosis de 50 UI/kg cada 7 días o 100 UI/kg cada 10 días en adultos y niños ≥ 12 años, y entre 50-60 UI/kg cada 7 días para niños < 12 años^(6,32).

Se ha demostrado la eficacia de eftrenonacog alfa (rFIXFc) en la prevención de episodios hemorrágicos y en la reducción de la ABR tanto en población adulta (estudio B-LONG) como pediátrica (estudio Kids B-LONG) en PTP^(33,34). Estos resultados se han confirmado en estudios a largo plazo (estudio de extensión B-YOND)⁽³⁵⁾. Dichos estudios también muestran un perfil de seguridad adecuado con baja incidencia de desarrollo de inhibidores. El cambio de los PTP en profilaxis con otro concentrado de FIX a la profilaxis con eftrenonacog alfa supone una reducción aproximada del 50 % en la tasa de consumo semanal de factor en los casos de hemofilia B grave. Esta reducción fue mayor en los casos moderados o leves de la enfermedad⁽³⁶⁾.

Recientemente, se ha comunicado la eficacia y seguridad de eftrenonacog alfa en la práctica clínica real. Así pues, en un estudio retrospectivo, observacional en pacientes que habían sido tratados previamente en profilaxis con rFIX-SHL cambiados a la terapia con eftrenonacog alfa en la práctica clínica real, se ha demostrado que se mejora el control de las hemorragias y se reduce el consumo del FIX⁽³⁷⁻³⁹⁾.

Además, eftrenonacog alfa se tolera bien y es eficaz cuando se utiliza perioperatoriamente. Se mantiene el control hemostático y en la mayoría de los casos no se requieren dosis adicionales durante la cirugía⁽⁴⁰⁾. Recientemente se han presentado los resultados preliminares del estudio en marcha en vida real (B-SURE) de la eficacia de este producto en el contexto de las cirugías en Francia. El estudio incluyó 39 cirugías menores y 10 cirugías mayores y, según los resultados aportados por los autores, la mediana (rango) de consumo fue de 63 (14-167) UI/kg/día; solo se notificó una hemorragia 11 días después de la intervención (extracción dental) que no requirió una administración de concentrado adicional⁽⁴¹⁾.

En PUP, el estudio PUPs B-LONG, que incluyó a 33 personas (< 18 años) con hemofilia B (FIX \leq 2 UI/dl) ha mostrado que eftrenonacog alfa se tolera bien, tiene un perfil de seguridad adecuado y es eficaz en el tratamiento a demanda y profilaxis. La incidencia de desarrollo de inhibidores fue del 3,6 % en pacientes expuestos al factor \geq 10 días, del 3,7 % en pacientes expuestos \geq 20 días y del 4,6 % en pacientes expuestos \geq 50 días⁽⁴²⁾.

Por otro lado, recientemente se ha comunicado la experiencia en 3 PUP pediátricos con hemofilia B severa con hemartrosis tratados en régimen de profilaxis con eftrenonacog alfa. Los padres pudieron llevar a cabo la profilaxis con ayuda de enfermería. Dos de estos pacientes tuvieron una tasa anual de hemorragia de 0 y el tercero únicamente una hemartrosis. Ninguno desarrolló inhibidores. Estos resultados apoyan que, tras identificar un bajo riesgo de desarrollo de inhibidores, es razonable iniciar una profilaxis precoz con eftrenonacog alfa⁽⁴³⁾.

Albutrepenonacog alfa (Idelvion[®], CSL Behring)

Es una proteína de fusión recombinante que une el FIX con la albúmina (rIX-FP). Está indicada en el tratamiento de la hemofilia B a demanda o en profilaxis. La semivida del producto es de 102 horas y se administran 25-50 UI/kg cada 7 días o 75 UI/kg cada 10-14 días en adultos, y 35-50 UI/kg cada 7 días en niños^(6,44).

Aún no existen datos de eficacia y seguridad en PUP, pero en los ensayos clínicos se ha demostrado que albutrepenonacog alfa es eficaz y seguro en el tratamiento de la hemofilia B en población pediátrica, adolescente y adulta en PTP en profilaxis o a demanda. El programa PROLONG-FP incluyó cinco ensayos clínicos prospectivos en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de albutrepenonacog alfa en personas con enfermedad moderadamente grave (FIX \leq 2 UI/dl). En ellos, los pacientes mostraron tasas de hemorragia anual, hemorragia espontánea y de sangrado articular cercanas a cero. Además, el consumo medio mensual se redujo en un 37 % o un 51 % en los regímenes de 7 y 14 días, respectivamente⁽⁴⁵⁾. Así mismo, tanto en los ensayos clínicos como en resultados en vida real se ha observado una alta adherencia al tratamiento⁽⁴⁶⁾. La adherencia es un concepto multifactorial determinado por diversas características, algunas conocidas (socioeconómicas, relacionadas con el paciente, el sistema sanitario, etc.) y otras aún por esclarecer⁽⁴⁷⁾.

Por otro lado, se ha informado de la experiencia en vida real en el tratamiento con albutrepenonacog alfa en dos PUP pediátricos con hemofilia B grave en Italia, en los que ha mostrado ser eficaz y seguro (ABR de 1, tasa de hemorragia articular de 0, nivel del FIX en 4 % y no desarrollo de inhibidores tras 10 infusiones)⁽⁴⁸⁾.

Albutrepenonacog alfa ha mostrado una eficacia hemostática buena o excelente (93 % de los pacientes) en el tratamiento perioperatorio. Los pacientes mantuvieron su profilaxis habitual y la primera dosis preoperatoria se administró ~3 horas antes de la cirugía. Los pacientes no experimentaron efectos adversos relacionados con el tratamiento ni tampoco se informó del desarrollo de anticuerpos contra rIX-FP ni de inhibidores ni de casos de anafilaxia⁽⁴⁵⁾.

En una revisión sistemática en la que se comparan de forma indirecta los datos de eficacia en profilaxis de diferentes concentrados, se ha visto que albutrepenonacog alfa es más eficaz en la reducción de la ABR que otros productos rFIX-SHL o rFIX-EHL^(45,49).

Recientemente, se han comunicado datos preliminares sobre la experiencia clínica con albutrepenonacog alfa en el Hospital Universitario La Paz (Madrid, España) con pacientes que habían cambiado desde un rFIX-SHL. Este estudio incluyó a 2 pacientes pediátricos (2 años) y 6 pacientes adultos con hemofilia B grave o moderada. Excepto un paciente que estaba recibiendo tratamiento a demanda, el resto se hallaba en profilaxis. El principal motivo de cambio de estos pacientes fue reducir la carga del tratamiento o un mal acceso venoso. Los dos pacientes pediátricos cambiaron de un régimen de 2 veces por semana (26 UI/kg y 27 UI/kg) con rFIX-SHL a un régimen de cada 10 días con rIX-FP (40 IU/kg y 31 IU/kg) alcanzando niveles de 10,1 % y 12 % de FIX. Los pacientes adultos alcanzaron niveles medios de FIX de 16,11 %. El paciente tratado en régimen a demanda presentaba sinovitis en ambos tobillos y se redujo su tasa anual de sangrado articular de 24 a 1 tras el cambio⁽⁵⁰⁾.

En otro estudio en vida real en Italia con pacientes que cambiaban a la terapia con albutrepenonacog alfa desde la terapia con rFIX-SHL 2-3 veces/semana se ha informado de que el 80 % de los que recibían el tratamiento se mantuvo en el régimen de profilaxis con una frecuencia inferior a una vez por semana con niveles de FIX superiores, mayor protección ante las hemorragias y menor tasa de consumo de factor con respecto al tratamiento anterior⁽⁵¹⁾.

Nonacog beta-pegol (Refixia®, Novo Nordisk)

Es un rFIX purificado con una molécula de polietilenglicol (PEG) de 40 kDa unida de manera selectiva. Está indicado en el tratamiento de la hemofilia B a demanda o en profilaxis en personas ≥ 12 años. Presenta una semivida de 70-93 horas y se recomienda una posología inicial de 40 UI/kg cada 7 días. Actualmente en España no tiene autorización para su administración en niños⁽⁵²⁾.

Nonacog beta-pegol ha demostrado ser eficaz y seguro en el tratamiento de la hemofilia grave-moderada (< 2 % FIX) en PTP, consiguiendo niveles de FIX > 15 %. Aunque ha mostrado ser seguro a largo plazo en ensayos clínicos en niños < 12 años, no está recomendado en esta población por el contenido en PEG⁽⁵³⁾.

Presenta un mayor volumen intravascular en comparación con los otros rFIX-EHL disponibles, lo cual se traduce en una concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) más alta y una mayor área bajo la curva^(54,55). Basándose en un modelo de farmacocinética poblacional, en el tratamiento a demanda o perioperatorio se conseguiría mantener los niveles de FIX con un 55-75 % menos de infusiones y niveles valle de entre 65-74 % en comparación con eftrenonacog alfa (Alprolix®)⁽⁵⁵⁾. Además, en un estudio comparativo head-to-head se determinó que las características farmacocinéticas de nonacog beta-pegol eran más favorables que las de eftrenonacog alfa⁽⁵⁶⁾.

Recientemente, en un estudio en vida real llevado a cabo en Canadá se analizaron por primera vez los resultados clínicos del tratamiento con nonacog beta-pegol en PTP, que cambiaban desde el tratamiento con concentrados rFIX-SHL u otros rFIX-EHL. Los datos publicados sugieren que el tratamiento con nonacog beta-pegol permite un buen control de las hemorragias con independencia del tratamiento que se les hubiera administrado previamente⁽⁵⁷⁾.

El tratamiento con nonacog beta-pegol en PUP con hemofilia B grave-moderada (FIX < 2 %) ha mostrado ser eficaz en el control hemostático y seguro, con una incidencia de desarrollo de inhibidores similar a la observada con otros rFIX (6,1 %)⁽⁵⁸⁾.

Ventajas y limitaciones de los productos rFIX-EHL

VENTAJAS

- Los rFIX-EHL ofrecen una profilaxis efectiva con niveles valle más elevados, aunque actualmente no es posible definir un nivel plasmático óptimo de FIX que prevenga todos los sangrados^(9,59,60).
- Los rFIX-EHL posibilitan una menor frecuencia de administración. Reducen el número de infusiones en profilaxis, pudiendo mejorar la calidad de vida de las personas con hemofilia B^(6,59,60).
- La profilaxis con rFIX-EHL semanal reduce el consumo medio anual en comparación con los rFIX-SHL^(36,45,55).

LIMITACIONES

- Coste unitario mayor que el rFIX-SHL⁽²⁸⁾.
- Aunque las diferencias en el perfil farmacocinético de los rFIX-EHL son de relevancia clínica principalmente en profilaxis, la eficacia hemostática entre los rFIX-SHL y los rFIX-EHL es similar. Ambos productos buscan dar una buena cobertura hemostática en el tratamiento a demanda en hemorragias, cirugías y procedimientos invasivos^(6,60).
- No se ha demostrado aún una mejora en la adherencia en personas tratadas con rFIX-EHL en comparación con las tratadas con rFIX-SHL⁽³¹⁾.
- En algunos casos, el tratamiento con rFIX-EHL podría suponer un mayor gasto que el tratamiento con rFIX-SHL⁽²⁸⁾. No obstante, una mayor experiencia en vida real con los rFIX-EHL podría ajustar los regímenes de dosificación y reducir el coste.
- Hay poca experiencia en PUP que inician el tratamiento con rFIX-EHL, ya sea en profilaxis o a demanda. Solo eftrenonacog alfa ha concluido el estudio en PUP, por lo que la experiencia de uso en estos casos es muy limitada⁽⁴²⁾.
- Tampoco hay experiencia en el manejo de las personas que desarrollen anticuerpos neutralizantes contra alguno de los EHL-FIX.

Recomendaciones sobre el uso de rFIX-EHL

- Los productos rFIX-EHL permitirían conseguir niveles valle de FIX más altos con una menor frecuencia de administración, pudiendo mejorar la adherencia y la calidad de vida de algunos pacientes. Podrían ser más adecuados en jóvenes con un estilo de vida más activo y cuando se identifiquen malos accesos venosos.
- Los rFIX-EHL disponibles en España son: rFIXFc (Alprolix®), rIX-FP (Idelvion®) y N9-GP (Refixia®) para adultos, y rFIXFc (Alprolix®), rIX-FP (Idelvion®) para niños < 12 años.
- Los productos rFIX-EHL son eficaces y seguros en el cambio de terapia en PTP con rFIX-SHL o pdFIX. No hubo aumento de la incidencia de inhibidores.

FARMACOCINÉTICA DEL FACTOR IX (FIX)

El FIX presenta un modelo farmacocinético (PK) multicompartimental complejo que varía en función del concentrado de FIX administrado. Estas diferencias en PK pueden tener implicaciones clínicas, de modo que conocer la PK del concentrado de FIX administrado en cada paciente puede ayudar en la elección del concentrado de FIX y del régimen de dosificación. Los principales parámetros PK que se deben evaluar se recogen en la tabla 4^(3,61).

Tabla 4. Principales parámetros PK del FIX

- **Semivida plasmática ($t_{1/2}$):** pacientes con $t_{1/2}$ corta están expuestos a periodos más largos de FIX < 1 UI/ml, lo que aumenta el riesgo de sangrado.
- **Nivel pico o concentración máxima del FIX tras la administración:** valores altos previenen la aparición de sangrados tras traumatismos o relacionados con el ejercicio.
- **Nivel valle o concentración mínima del FIX previa a la siguiente administración:** mantener este nivel dentro de un rango adecuado puede prevenir la aparición de sangrados espontáneos.
- **Área bajo la curva (ABC):** exposición total del organismo al FIX; un ABC elevado maximiza la ventana de protección.

Como se ha mencionado anteriormente, los resultados de $t_{1/2}$ obtenidos en los ensayos clínicos pueden ser inferiores a los observados en la práctica clínica real, ya que el periodo de observación/monitorización normalmente se detiene antes de que la concentración de FIX vuelva al nivel basal^(19,20). Se ha observado que al prolongar el tiempo de recogida de muestras hasta las 72 h los pdFIX y rFIX-SHL muestran una mayor $t_{1/2}$ y un menor aclaramiento⁽¹⁾. Esto puede ser debido a que se deben considerar factores como la edad o el peso corporal, ya que pueden influir en la PK del FIX⁽³⁾. Además, una alta **proporción del FIX infundido se distribuye en el espacio extravascular** (unión al colágeno tipo IV del espacio subendotelial de

los vasos sanguíneos), constituyendo un espacio o **reservorio que alargaría el efecto hemostático del FIX**, aumentando la vida media funcional esperada del FIX^(6,61). A juicio de algunos autores, el FIX extravascular podría estar implicado en el proceso de coagulación tras rotura del vaso (coagulación extravascular) y minimizaría el riesgo de desencadenar una coagulación intravascular⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Sin embargo, estos resultados preliminares se han obtenido en modelos preclínicos y aún no existe evidencia de mejora de la eficacia clínica en la práctica habitual.

La distribución extravascular de los rFIX-EHL parece ser dependiente del producto. Por ejemplo, eftrenonacog alfa (Alprolix[®]) tiene mayor distribución extravascular que nonacog beta-pegol (Refixia[®]) o albutrepenonacog alfa (Idelvion[®]) y es similar a la descrita con nonacog alfa (BeneFIX[®])^(6,63).

ANÁLISIS FARMACOCINÉTICOS

Dada la alta variabilidad en la PK en el FIX entre las personas con hemofilia B, estaría justificada la realización de un estudio PK individual. Los análisis de PK tradicionales completos tratan de estimar los parámetros individuales a partir de los niveles de fármaco recogidos a diferentes tiempos de muestreo. Estas mediciones normalmente requieren un elevado número de muestras (10-11 muestras), lo que complica su aplicación en la práctica clínica, ya que requiere de un gran compromiso por parte del paciente, y su empleo suele limitarse a los ensayos clínicos. Por ello, en la práctica clínica se suelen emplear modelos de PK poblacional (PopPK) para monitorizar los niveles de rFIX durante la profilaxis^(3,4).

La PopPK permite ajustar los datos de una persona con hemofilia B a un modelo propuesto, combinando la información individual y la PK conocida poblacional. Esta herramienta requiere un menor número de muestras, lo que simplifica su aplicación. Para reducir la influencia poblacional en la medida se puede recurrir a incrementar la información individual recogiendo un mayor número de muestras⁽⁶¹⁾. A la hora de

emplear modelos de PopPK con los rFIX-EHL se deben considerar las diferencias farmacocinéticas existentes entre los diferentes concentrados de FIX. Además, es importante tener en cuenta la difusión del FIX infundido al espacio extravascular y cuáles son los mejores tiempos de extracción de muestras^(6,64). Recientemente, se ha realizado un estudio *in silico* que analiza los mejores puntos de muestreo para los rFIX-EHL usando la PopPK, aplicando una estrategia de muestras limitadas. Se propone efectuar el muestreo en los días 1,3 y 5, para eftrenonacog alfa y nonacog beta-pegol, y en los días 1, 4, 6 y 8 para albutrepenacog alfa⁽⁶⁴⁾.

Existen herramientas PK para facilitar a los clínicos la obtención de perfiles PK individuales. Por ejemplo, WAPPS-Hemo[®] es una aplicación médica que permite obtener perfiles PK individuales con cualquier factor FIX (SHL o EHL). Incluye una herramienta de cálculo de dosis que funciona combinando los parámetros de dosis, pauta y nivel valle objetivo^(65,66).

Por otro lado, la llegada de los nuevos rFIX-EHL conlleva problemas a la hora de asegurar la exactitud y reproducibilidad de los resultados obtenidos en las pruebas de laboratorio disponibles⁽⁶⁷⁾ (ver apartado "Pruebas de laboratorio").

Ventajas y limitaciones de la profilaxis guiada por la PK

La **profilaxis guiada por la farmacocinética** aún no es el estándar de tratamiento para la hemofilia B. No hay una relación tan evidente entre el nivel de FIX y la frecuencia de sangrados, y se deben tener en cuenta otros factores clínicos (fenotipo hemorrágico, estado articular) o personales (estilo de vida y actividad física o preferencias del paciente)^(4,6). Sin embargo, disponer de un perfil PK individualizado sería muy útil para optimizar el tratamiento en las personas con hemofilia B.

A continuación se resumen las principales ventajas y limitaciones que presenta la profilaxis guiada por la PK^(3,4).

VENTAJAS

- Podría mejorar el ajuste del tratamiento según las necesidades farmacocinéticas del producto de FIX administrado. De este modo, se podría asegurar que cada persona recibe una cantidad de concentrado suficiente, lo que permitiría optimizar el tratamiento y reducir los costes.
- Permitiría detectar asociaciones entre los episodios hemorrágicos y los niveles de FIX plasmáticos.
- Podría emplearse para guiar el cambio de tratamiento (*switch*) en los pacientes.
- Hay cada vez más experiencia en la profilaxis guiada por la PK, de modo que la obtención de una PK individualizada podría ir ajustándose a parámetros importantes, como el peso y la edad.
- La disponibilidad de modelos de PopPK facilita el uso de la PK en la práctica clínica, ya que no requiere la recogida de un gran número de muestras.

LIMITACIONES

- Requiere que los pacientes se sometan al menos a una valoración de PK mínima, además de la experiencia en la interpretación de los resultados de la PK por parte del especialista.
- La metodología aplicada en la extracción de las muestras (pruebas de laboratorio, número de muestras, etc.) es variable y puede influir en la medición de la PK.

RECOMENDACIONES SOBRE LA REALIZACIÓN DE ANÁLISIS PK

- En la elección del tipo de producto de FIX y de la dosis se debe conocer la PK del concentrado de FIX administrado y cómo se comporta en el paciente. De este modo, la PK podría guiar la profilaxis (profilaxis personalizada).
- En la profilaxis guiada por la PK se deben considerar el concentrado de FIX empleado, las características individuales de la persona con hemofilia (edad y peso) y el fenotipo de sangrado.

- Generar un perfil PK individual permite ajustar la dosis y frecuencia de administración de los diferentes concentrados de FIX para adecuar los tratamientos a las necesidades individuales de cada paciente.
- Dada la alta variabilidad interindividual de la PK en el FIX en las personas con hemofilia B, la realización de una PK individual con diferentes periodos de tiempo de muestreo está justificada, pero dependerá del compromiso del paciente.
- Las herramientas de PK poblacional son una alternativa útil para la profilaxis dirigida por la PK con un menor número de muestras.



MONITORIZACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO

TRATAMIENTO A DEMANDA Y EN CIRUGÍAS

El tratamiento de episodios hemorrágicos en las personas con hemofilia B busca detener la hemorragia, prevenir su recurrencia y limitar sus complicaciones. La dosis y la duración del tratamiento a demanda dependerán de la localización y gravedad del sangrado, del peso del paciente y del tipo de concentrado de FIX empleado. No se han realizado ensayos aleatorizados que comparen diferentes rangos diana y los datos actuales se basan en estudios observacionales y en la experiencia clínica en su uso. En el tratamiento a demanda la administración del concentrado de FIX debe hacerse lo antes posible (antes de las 2 horas tras el inicio del sangrado)^(3,4).

La estimación de la dosis inicial de FIX se basa en la observación empírica de que 1 unidad internacional (UI) de FIX por kg de peso corporal aumenta su actividad plasmática en un 1 %. Sin embargo, se pueden hacer ajustes de la dosis si se dispone de datos PK previos^(3,4). El análisis PK del FIX antes de iniciar el tratamiento de un episodio hemorrágico es especialmente importante en pacientes en tratamiento con rFIX-EHL. En estos casos la dosis inicial de FIX que se debe administrar ante una hemorragia se ha de establecer teniendo en cuenta el momento de la última infusión de FIX y el nivel estimado de FIX (perfil PK individualizado)^(4,6). Una única infusión de concentrado de rFIX-EHL debería ser eficaz para resolver la mayoría de las hemorragias, aunque en sangrados más graves pueden ser necesarias dos infusiones. Si tras dos infusiones de concentrado de FIX no hay respuesta, debemos pensar en falta de eficacia del factor, un sangrado más grave, niveles de FIX inesperadamente bajos o aparición de un inhibidor.

Las cirugías u otros procedimientos invasivos comportan riesgos para las personas con hemofilia B. Sin embargo, pueden realizarse

de manera segura con una planificación cuidadosa que asegure la hemostasia con cantidades suficientes de concentrado de FIX durante y después de la cirugía. Por ello, es importante que el hospital que atiende a personas con hemofilia B tenga protocolos establecidos o cuente con el apoyo de los centros de referencia para garantizar la seguridad de las personas con hemofilia B en caso de cirugías de urgencia o programadas⁽⁴⁾.

La información disponible sobre **la infusión continua** de concentrados pdFIX o rFIX-SHL es limitada y **no está recomendada en las fichas técnicas** de ningún concentrado de FIX⁽⁶⁸⁾. En el caso de la infusión de concentrados rFIX-EHL, su utilización parece menos importante, ya que su administración en bolos mantiene los niveles plasmáticos en un nivel hemostático suficiente y estable⁽⁶⁸⁾.

Los niveles de FIX recomendados antes y después de la intervención en caso de cirugía mayor y menor, según las recomendaciones publicadas en la guía internacional de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH) se recogen en la tabla 5⁽⁴⁾. Sin embargo, es importante acudir a la ficha técnica de cada producto para consultar las pautas de dosificación de factor en episodios hemorrágicos y cirugías.

Tabla 5. Niveles de FIX recomendados en el contexto de las cirugías

Tipo de cirugía	Nivel de FIX antes de la intervención	Nivel de FIX después de la intervención
Mayor	60-80 UI/dl	40-60 UI/dl tras 1-3 días 30-50 UI/dl tras 4-6 días 20-40 UI/dl tras 7-14 días
Menor	50-80 UI/dl	30-80 UI/dl tras 1-5 días (depende del tipo de intervención)

Fuente: adaptada de Srivastava A et al⁴.

Recomendaciones en el tratamiento a demanda y en cirugías

- Ante una hemorragia se debe administrar el concentrado de FIX lo más rápidamente que se pueda, a ser posible antes de las 2 primeras horas tras el inicio del sangrado. La dosis y la duración del tratamiento con concentrado de FIX dependerán de la localización y gravedad del sangrado, el peso de la persona y del tipo de concentrado de FIX.
- Ante personas en tratamiento con rFIX-EHL se deben tener en cuenta el momento de la última infusión y el nivel de FIX estimado en el caso de que se disponga de un estudio PK previo.
- Se deben sospechar la falta de eficacia del FIX, niveles de FIX más bajos de los esperados o el desarrollo de inhibidores si tras dos infusiones de concentrado de FIX no se obtiene la respuesta hemostática esperada.
- En el caso de cirugías o procedimientos diagnósticos invasivos, la administración en bolos de concentrados de rFIX-EHL mantiene los niveles plasmáticos en un nivel hemostático suficiente y estable.
- La administración de los concentrados de FIX y la monitorización del FIX en el caso de cirugías se hará siguiendo las recomendaciones detalladas anteriormente (ver descripción de pauta en texto previo).

MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LA PROFILAXIS

Al iniciar la profilaxis se deben tener en cuenta los niveles de FIX endógeno y el fenotipo hemorrágico, el consumo anual de FIX y la PK del concentrado de factor elegido. Además, hay que considerar el acceso venoso, la adherencia al tratamiento, el estilo de vida o las preferencias personales. El cambio de un régimen a demanda a una profilaxis se traduce en una reducción de la tasa anual de hemorragias espontáneas (AsBR) y puede prevenir el daño articular. Por ello, la profilaxis se debería iniciar lo antes posible para retrasar la aparición de la artropatía hemofílica^(1,4,6).

A la hora de escoger el concentrado de FIX más adecuado hay que tener en cuenta que, aunque todos los productos han demostrado ser eficaces y seguros, en general existe una mayor experiencia y evidencia clínica sobre la profilaxis con concentrados rFIX-SHL tanto en PTP como en PUP (ver apartado sobre productos rFIX-SHL). Los resultados sobre la eficacia y seguridad del uso de concentrados de rFIX-EHL en PUP es reducida y en su mayoría se limitan a los ensayos clínicos (ver apartado sobre productos rFIX-EHL)^(42,43,48,58).

Una de las principales diferencias entre los concentrados rFIX-SHL y rFIX-EHL que puede guiar la elección de uno u otro producto es la frecuencia de administración. Así, en personas que tengan un estilo de vida sedentario sería posible espaciar la administración de los concentrados de rFIX-SHL (intervalo de dosis más largo) monitorizando los niveles de FIX y la clínica hemorrágica^(1,18,29). Por otro lado, en personas jóvenes con una vida más activa se podría optar por los concentrados de rFIX-EHL que tienen intervalos de administración más largos y pueden alcanzar niveles de FIX más altos⁽¹⁾.

El éxito del tratamiento se valora por su eficacia hemostática, que se relaciona con la frecuencia de hemorragias y su impacto sobre el sistema musculoesquelético. Además, la valoración del tratamiento debe incluir una monitorización de complicaciones como el desarrollo de inhibidores o de reacciones alérgicas, entre otras⁽⁴⁾. Para medir la respuesta al tratamiento se pueden emplear la tasa de hemorragia anual (ABR, recoge todos los eventos hemorrágicos), la tasa anual de hemorragia espontánea (AsBR, hemorragias sin causa aparente o conocida que se producen en la hemofilia grave) y la tasa de sangrado articular (AjBR)^(3,4). Sin embargo, estas tasas de sangrado se consideran marcadores subrogados imperfectos del deterioro futuro de la articulación, ya que solo reflejan episodios hemorrágicos reconocidos (y a veces no reportados por el paciente) y no los microsangrados^(47,69).

En el seguimiento y monitorización de las personas con hemofilia B en profilaxis (y también a demanda) es importante evaluar su

salud articular, ya que el desarrollo de enfermedad articular es una complicación frecuente^(3,4,6). La evaluación clínica de las articulaciones suele hacerse mediante exploración física y/o diagnóstico por imagen. Sin embargo, la posible falta de acceso a servicios radiológicos, especialmente en personas asintomáticas, puede limitar el diagnóstico y seguimiento de la salud articular.

Dentro de las herramientas disponibles en el diagnóstico por imagen, la resonancia magnética nuclear (RMN) es posiblemente la prueba de imagen más sensible para valoración de la estructura articular a través de diferentes escalas de valoración de las imágenes obtenidas. Sin embargo, la realización de una valoración articular mediante una RMN es una herramienta costosa.

Una alternativa a la RMN articular es la evaluación articular mediante técnicas de ultrasonido⁽⁴⁾. Según un estudio realizado en España, el estado articular está influido por el tratamiento instaurado y la gravedad de la enfermedad, siendo mayor el daño articular en los que reciben tratamiento a demanda que en los que reciben profilaxis. Un seguimiento rutinario con estudios de imagen, como el sistema HEAD-US (del inglés, *Haemophilia Early Arthropathy Detection with UltraSound*), puede ayudar a mejorar su salud articular, así como personalizar y ajustar el tratamiento a las necesidades individuales⁽⁷⁰⁾. El sistema HEAD-US es un procedimiento de exploración ecográfica simplificado con un sistema de puntuación que permite evaluar si existen derrame articular, enfermedad articular precoz y/o enfermedad articular subclínica^(4,70,71). Otra herramienta ampliamente usada es el puntaje radiológico de Patterson, que mide la estructura articular y es sensible a cambios precoces⁽⁴⁾.

Además de las pruebas de imagen, también es recomendable la evaluación clínica con escalas de exploración articular como la HJHS (del inglés, *Haemophilia Joint Health Score*) para el examen físico de niños y adultos⁽⁴⁾.

Recomendaciones sobre la profilaxis

- El inicio de la profilaxis se debe indicar según la gravedad de los sangrados y el fenotipo clínico del paciente. Para evaluar la viabilidad de la profilaxis se deben considerar los niveles de FIX endógeno, el fenotipo hemorrágico, la edad, los accesos venosos, la PK, si se considera, y las preferencias personales.
- En población pediátrica con fenotipo clínico grave, se recomienda el inicio precoz de la profilaxis con productos rFIX-SHL o rFIX-EHL antes de la aparición de enfermedad articular. Nonacog beta-pegol (Refixia®, Novo Nordisk) no está aprobado en niños < 12 años por la EMA.
- En personas tratadas en un régimen a demanda que presenten signos de daño articular se recomienda el cambio a la profilaxis con concentrados de rFIX-SHL o rFIX-EHL, que son capaces de reducir la tasa anual de hemorragias espontáneas (AsBR) y el daño articular.
- En pacientes en profilaxis mal controlados y con baja adherencia se debería considerar el cambio a otro producto de FIX.
- La respuesta hemostática al tratamiento se puede medir con la tasa anual de hemorragia (ABR), la tasa de hemorragia espontánea (AsBR) y la tasa de sangrado articular (AjBR).
- Los estudios PK del FIX podrían ser útiles para ajustar y monitorizar el tratamiento.
- Es importante realizar un seguimiento de la salud articular de las personas en tratamiento con concentrados de FIX mediante estudios de imagen.

DESARROLLO DE INHIBIDORES

El desarrollo de inhibidores ocurre con más frecuencia en los casos graves (4,9 % en hemofilia B grave, 0,5 % en moderada y 0,1 % en leve) y es independiente del producto administrado^(6,72,73). Hasta la fecha no hay ningún producto que haya demostrado ser superior al resto reduciendo el riesgo de desarrollo de inhibidores⁽⁷³⁾. Además, se ha observado que en la administración del FIX hay una relación entre la aparición de inhibidores del FIX y las reacciones alérgicas. Por tanto, se recomienda evaluar la presencia de inhibi-

dores en aquellos pacientes que experimenten reacciones alérgicas^(4,6). Por otro lado, se debe sospechar la presencia de un inhibidor cuando el paciente no responde al tratamiento sustitutivo^(4,6).

El desarrollo de inhibidores se asocia a una gran morbimortalidad debido al riesgo de sangrado y a complicaciones específicas relacionadas con el inhibidor, como el síndrome nefrótico o las reacciones alérgicas^(6,74). Recientemente, se ha comunicado que el antecedente de la presencia de inhibidores podría estar asociado a un aumento de la tasa anual de hemorragias (ABR) y de la prevalencia de daño articular crónico (según datos recogidos del estudio en vida real CHES II)⁽⁷⁵⁾. Debido a los riesgos asociados al desarrollo de inhibidores, es altamente recomendable que se estime el riesgo de desarrollo en las personas con hemofilia B y se recomienda una monitorización proactiva tras las primeras exposiciones al concentrado de FIX^(4,6,74).

Aunque el desarrollo de inhibidores es un evento multifactorial, hay algunas características asociadas a un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores y reacciones alérgicas graves, como determinadas mutaciones o deleciones en el gen del *F9* (tabla 6)⁽⁷⁴⁾. Por ello, es recomendable realizar un estudio genético en todas las personas con hemofilia B e incluso en mujeres portadoras, para determinar su riesgo de desarrollar inhibidores y confirmar la necesidad de un examen clínico previo a la exposición temprana a los concentrados de FIX⁽⁶⁾.

Tabla 6. Porcentaje de pacientes con desarrollo de inhibidores según la mutación en el gen *F9*⁽⁷⁴⁾.

Inserción/delección → 1,6 %
Afecta a un punto de empalme (<i>splice site</i>) → 3,2 %
Cambio del marco de lectura → 8 %
Sin sentido → 37 %
Gran delección → 48 %
Contrasentido → 1,6 %

La detección y la cuantificación de inhibidores en el laboratorio se hacen mediante la prueba de Bethesda, que consiste en mezclar una muestra de plasma de referencia con la muestra que se va a analizar (proporción 1:1) y analizarla mediante una prueba coagulométrica. Cada unidad de Bethesda (UB) se corresponde con la cantidad de inhibidor que neutraliza el 50 % del FIX de la muestra de referencia. De esta forma se diferencia entre los inhibidores de título bajo (< 5 UB) o alto (≥ 5 UB). Esto es importante, ya que los inhibidores de bajo o alto título no se tratan de la misma forma⁽⁷⁶⁾.

La monitorización del desarrollo de inhibidores debe hacerse con mayor frecuencia tras las primeras exposiciones al concentrado de FIX. En general, durante las primeras 20 exposiciones (20 ED) el riesgo es mayor, para luego disminuir considerablemente hasta las 50 ED. Aunque no hay tanta información disponible para la hemofilia B como para la hemofilia A, es recomendable monitorizar el desarrollo de inhibidores tras las primeras 5, 10, 15, 20 exposiciones y se puede prolongar la monitorización hasta las 50 ED.

Existen opciones terapéuticas para las personas con hemofilia B que desarrollen inhibidores (tratamientos bai pás), como el concentrado del complejo protrombínico activado (CCPa, FEIBA®, Baxter AG), el factor VII recombinante activado (rFVIIa, NovoSeven®, Novo Nordisk) y moléculas de tipo anti-TFPI en desarrollo, que también pretenden cubrir este aspecto^(4,6).

El CCPa es eficaz en el control de episodios hemorrágicos y también en profilaxis. Sin embargo, dado que el CCPa contiene pequeñas cantidades de FIX podría ser perjudicial, sobre todo en pacientes con alto nivel de inhibidores^(4,6,77). Por ello, las últimas guías internacionales recomiendan el uso del rFVIIa. En cualquier caso, para el tratamiento de pacientes con inhibidores que presenten una hemorragia aguda es importante conocer el título del inhibidor del FIX y las respuestas previas del paciente. En pacientes que presenten un título bajo de inhibidor (< 5 UB, unidades Bethesda)

y sin antecedentes alérgicos se puede administrar concentrado de FIX a altas dosis o CCPa. Sin embargo, en aquellos con alto título (> 5) es preferible usar agentes baipás, preferiblemente rFVIIa^(4,6,77).

En caso de que no responda a los tratamientos baipás y si hay un sangrado que compromete la vida, se puede recurrir a la plasmaféresis o inmunoadsorción con proteína A estafilocócica con el fin de eliminar los anticuerpos anti-FIX transitoriamente, junto con la administración de FIX a dosis altas, aunque es una técnica complicada que no suele estar disponible en la mayoría de los hospitales^(4,6,77).

Se puede intentar erradicar el inhibidor mediante tratamiento de inducción de inmunotolerancia (ITI), aunque este abordaje tiene tasas de éxito bajas (25-40 %) y complicaciones asociadas (reacciones alérgicas anafilácticas y síndrome nefrótico). Por ese motivo, la decisión de iniciar el tratamiento de ITI debe ser siempre personalizada e ir acompañada de una monitorización del paciente. El protocolo de ITI más usado es el de Malmö: administración intravenosa de ciclofosfamida (12-15 mg/kg) los días 1 y 2 seguida de administración oral (2-3 mg/kg) durante 8 a 10 días; administración intravenosa de inmunoglobulinas (0,4 g/kg) durante 5 días y, finalmente, concentrado de FIX a dosis altas. Tras erradicar el inhibidor, se pasará a profilaxis dos veces por semana. Si los niveles del inhibidor son superiores a 10 UB, se realiza previamente inmunoadsorción. Sin embargo, es importante destacar que no hay experiencia de ITI con rFIX-EHL. En caso de pacientes con síntomas alérgicos se recomienda hacer una desensibilización antes de iniciar la ITI⁽³⁾.

Actualmente están en desarrollo terapias reequilibrantes de la hemostasia, preferentemente de administración subcutánea. Estos nuevos agentes en desarrollo podrían cambiar las decisiones en el tratamiento de la hemofilia B tanto en pacientes con inhibidor como sin inhibidor⁽⁶⁾.

Recomendaciones en relación con el desarrollo de inhibidores

- Es recomendable realizar un estudio genético en individuos con hemofilia B para determinar el riesgo de desarrollo de inhibidores.
- Se deben realizar pruebas de detección de inhibidores, especialmente tras las primeras 50 exposiciones a los preparados FIX.
- Se debe sospechar la presencia de inhibidores ante la falta de respuesta al tratamiento hemostático con concentrado de FIX o ante la aparición de una reacción alérgica.
- En pacientes con inhibidores se pueden emplear tratamientos baipás, como el factor VII recombinante activado (rFVIIa) o el concentrado del complejo protrombínico activado (CCPa). El rFVIIa se recomienda como primera elección en el control de las hemorragias/cirugía en pacientes con un alto título de inhibidor (≥ 5) o reacciones alérgicas. En caso de emplear CCPa se debe valorar el riesgo asociado, ya que contiene pequeñas cantidades de FIX.
- Se puede intentar erradicar el inhibidor frente al FIX mediante tratamiento de inducción de inmunotolerancia (ITI). La ITI tiene unas tasas de éxito bajas (25-40 %), se asocia a complicaciones (reacciones alérgicas anafilácticas y síndrome nefrótico) y la experiencia en personas con hemofilia B es limitada. En este contexto, puede ser recomendable incluir al paciente en ensayos clínicos con nuevas moléculas que se emplean en personas con hemofilia B e inhibidores.
- En el abordaje de las personas con hemofilia B con inhibidores se recomienda la valoración conjunta del caso en un centro de referencia para la hemofilia con experiencia.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Hay dos tipos de ensayos de laboratorio que pueden emplearse en el diagnóstico y clasificación de la gravedad de la hemofilia B, así como para monitorizar los niveles de FIX durante el tratamiento.

El **ensayo coagulométrico en una sola etapa** (OSA, del inglés *one-step assay*) es uno de los más empleados en el laboratorio y

se basa en el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Mide la funcionalidad de la vía de coagulación intrínseca, de manera que el tiempo necesario en formar el coágulo (TTPa) dependerá de los niveles de FIX. La sensibilidad de esta técnica va a depender de los reactivos empleados y requiere de un plasma de control calibrado. Como la medida en el laboratorio puede estar condicionada por el reactivo TTPa elegido y el estándar del laboratorio, debe hacerse una medida de validación antes de empezar a monitorizar el producto^(4,6,78).

El **ensayo cromogénico** (CSA, del inglés *chromogenic substrate assay*) también permite medir la actividad del FIX en el plasma. En una primera parte del ensayo el plasma de prueba se mezcla con los reactivos y sustratos adecuados (factor X -FX-, fosfolípidos, cloruro de calcio, protrombina o trombina) dando lugar a una rápida activación del FX a FXa. La cantidad de FXa será proporcional al nivel del FIX funcional en el plasma de prueba. Para completar el ensayo se añade un sustrato coloreado, de modo que la intensidad de color revela el nivel de FXa y, en consecuencia, el nivel de FIX funcional. El método cromogénico es más costoso que el OSA, está menos estandarizado y una vez reconstituido el reactivo que se utiliza tiene una estabilidad corta (~8 h). Además, podría no ser el más adecuado para monitorizar el tratamiento con rFIX-EHL^(4,6,78).

Ambas pruebas de laboratorio podrían ser válidas para la monitorización de los niveles del producto de FIX, pero tienen sus ventajas e inconvenientes. Por lo general, el OSA es más económico, aunque los laboratorios tienen una mayor experiencia en su utilización y debemos tener en cuenta que con un uso eficiente de los reactivos del CSA se puede conseguir un coste similar al de la técnica OSA^(4,6).

Es importante conocer que los resultados obtenidos a partir de los diferentes ensayos pueden diferir en función del método empleado. En el estudio publicado por Kihlberg *et al.* se analizaron

las diferencias en los resultados obtenidos con el OSA y el CSA en 50 muestras de pacientes con hemofilia B (26, 18 y 6 muestras de pacientes con hemofilia B leve, moderada y grave, respectivamente)⁽⁷⁹⁾. En este estudio, un tercio de las personas con hemofilia B no grave (leve o moderada) mostraron una diferencia entre los resultados obtenidos con el método OSA y CSA de dos o más veces, siendo el valor CSA el más alto. Esta diferencia no se observó en pacientes con hemofilia B grave⁽⁷⁹⁾. De modo similar, en un estudio transversal, llevado a cabo en Holanda (HiN-6) con pacientes adultos y pediátricos con niveles de FIX entre 1-40 UI/dl los autores han comunicado una discrepancia, en el 17 % de los pacientes, en los niveles de actividad de FIX medidos con OSA o CSA. Estos fueron hasta dos veces superiores en el caso de medición con OSA con respecto a CSA, lo que llevó a una clasificación de la gravedad errónea de los pacientes⁽⁸⁰⁾.

No todos los reactivos empleados en los ensayos OSA y CSA son válidos para todos los concentrados de FIX. Por lo tanto, a la hora de escoger la prueba de laboratorio para monitorizar los niveles de FIX hay que conocer qué método y reactivos son válidos para medir cada concentrado de FIX.

Para el seguimiento de los pacientes tratados con pdFIX se recomienda el uso de OSA calibrado con plasma de referencia testado para el estándar internacional de FIX. Este también se recomienda en la monitorización de pacientes tratados con rFIX-SHL (Rixubis® y BeneFIX®), pero considerando que el tipo de reactivo TTPa y el estándar de referencia empleado pueden afectar a los resultados^(4,15,22).

En el caso de los rFIX-EHL, se han observado diferencias no solo entre los valores obtenidos entre los ensayos OSA y CSA, sino también entre los diferentes ensayos OSA dependiendo del reactivo empleado. Por tanto, es importante saber que no todos los kits comerciales disponibles están validados para todos los concentrados rFIX-EHL, de modo que no son equivalentes (tabla 7)⁽⁶⁷⁾.

Tabla 7. Resultados cualitativos para la medición de concentrados rFIX-EHL con las diferentes pruebas de laboratorio

Ensayo	Reactivo	rFIXFc	rIX-FP	N9-GP	
Método coagulométrico (OSA)	Activadores de sílice	SynthaSIL	✓	✓	Subestimación
		STA-PTT Automate	ND	✓	Sobrestimación
		PTT-SP	ND	ND	Sobrestimación
		Pathromtin SL	✓	✓	Sobrestimación
		TriniCLOT Auto	✓	ND	Sobrestimación
		TriniCLOT HS	✓	✓	Sobrestimación
	Activadores de ácido elálgico	Actin FS	✓/ alto*	Subestimación	Subestimación
		Actin FSL	✓	ND	Subestimación
		Synthafax	✓	ND	✓
		DG Synth	✓	ND	✓
	Activadores de caolín	CK Prest	Subestimación	Subestimación	Subestimación
	Activadores de ácido polifenólico	Cephascreen	✓		✓
	Método cromogénico (CSA)	Rossix AB ROX FIX	ND	✓	✓
		Hyphen BioPhen FIX	✓	ND	✓

rFIXFc: eftrenonacog alfa; rIX-FP: albutrepenonacog alfa; N9-GP: nonacog beta-pegol.

✓: medición correcta.

ND: no determinado.

*Puede ser alto cuando los niveles de FIX son 5-20 %.

Fuente: adaptada de Peyvandi *et al.*⁶⁷

Por tanto, en la elección de la mejor prueba de laboratorio para cada concentrado rFIX-EHL se debe tener en cuenta que no todos los reactivos son adecuados para monitorizar todos los rFIX-EHL (tabla 8)⁽⁶⁷⁾.

Tabla 8. Recomendaciones sobre las pruebas de laboratorio según el concentrado rFIX-EHL

Eftrenonacog alfa (rFIXFc; Alprolix®)^(32,67)

- Al emplear un OSA hay que considerar que el tipo de reactivo TTPa y el estándar de referencia empleado pueden afectar a los resultados.
- Al emplear un OSA con reactivo TTPa basado en caolín podría subestimarse la actividad del concentrado de FIX.

Albutrepenonacog alfa (rIX-FP; Idelvion®)^(44,67)

- Al emplear un OSA hay que considerar que el tipo de reactivo TTPa y el estándar de referencia empleado pueden afectar a los resultados.
- Al emplear un OSA con reactivo TTPa basado en caolín o empleando el test Actin FSL podría subestimarse la actividad del concentrado de FIX.

Nonacog beta pegol (N9-GP; Refixia®)^(52,67)

- Dada la posible interferencia del PEG (polietilenglicol) en el OSA, es recomendable emplear un CSA.
- Si no se dispone de CSA se recomienda usar un OSA con un reactivo TTPa adecuado para su uso con este concentrado (ver tabla 7).

Recomendaciones sobre las pruebas de laboratorio disponibles

- Se debe tener en cuenta que puede haber diferencias en los resultados de FIX obtenidos con los ensayos OSA y CSA en personas con hemofilia B.
- Se recomienda utilizar la monitorización del FIX mediante la técnica CSA para el diagnóstico de la gravedad de la hemofilia B. En caso de no disponer del ensayo CSA en el propio centro, se recomienda enviar las muestras para realizar los niveles plasmáticos de FIX a un laboratorio de referencia.

- A diferencia de los productos rFIX-EHL, los productos rFIX-SHL presentan una monitorización más simple. En general, se recomienda el uso de OSA calibrado con un plasma de referencia en la monitorización del FIX en pacientes tratados con pdFIX o rFIX-SHL.
- Hay que tener en cuenta que existen discrepancias en los resultados de FIX obtenidos en los ensayos OSA y CSA tras administración de terapia génica.

RECOMENDACIONES “MUST HAVE” DE ATENCIÓN A PERSONAS CON HEMOFILIA B EN CENTROS NO ESPECIALIZADOS

Es importante destacar que todos los concentrados de FIX disponibles y detallados anteriormente son una opción terapéutica eficaz y segura para el abordaje del tratamiento de las personas con hemofilia B. Sin embargo, es conveniente que los centros que manejen un número reducido de personas con hemofilia B o con menos experiencia en el abordaje de estas personas, dispongan de unos recursos mínimos que les permitan dar una atención médica suficiente. Por tanto, en la elección del producto de FIX que se vaya a administrar y en la monitorización es importante considerar la experiencia previa del centro en el tratamiento de estos pacientes y las herramientas disponibles para llevar a cabo la atención.

Es posible que estos centros, por cuestiones logísticas de la farmacia hospitalaria, no tengan acceso o suficiente experiencia con algunas de las opciones terapéuticas disponibles. En estos casos, una opción razonable podría ser emplear rFIX-SHL. Dado que hay una amplia experiencia de uso tanto en PUP como en PTP, se pueden usar en personas de todas las edades y en todos los escenarios (profilaxis, tratamiento a demanda y cirugía), tienen un menor precio unitario y podrían constituir una alternativa a los rFIX-EHL. Esto sin obviar la opción de disponer de rFIX-EHL para su uso en determinados grupos de pacientes^(4,6,16-19,28).

En los casos en los que se disponga solo de concentrados rFIX-SHL, para evitar la posible falta de adherencia u otros problemas asociados a la pauta de administración, en algunos casos se puede espaciar la dosificación de la administración del FIX haciendo un buen control de la PK y ajustándolo al fenotipo hemorrágico, estilo de vida, actividad física, accesos venosos y estado articular^(6,19,20). En estos casos se recomienda la utilización de la prueba de laboratorio OSA para la monitorización de pacientes tratados con rFIX-SHL.

RECOMENDACIONES

- Es importante que los hospitales con menos experiencia en el tratamiento de personas con hemofilia B dispongan de recursos suficientes para atender las posibles complicaciones que pueden aparecer durante su tratamiento. Es recomendable que estos centros con menor experiencia dispongan de apoyo asistencial de un centro de referencia en la asistencia de personas con hemofilia.
- La elección del concentrado de FIX dependerá de la experiencia del centro de tratamiento y del profesional médico con los diferentes productos de FIX y medios disponibles para la monitorización de laboratorio de los niveles plasmáticos.



OPCIONES TERAPÉUTICAS FUTURAS

Actualmente hay tres grandes innovaciones en el tratamiento de la hemofilia B: el uso de factores con farmacocinética modificada (rFIX-EHL), la terapia génica y las terapias subcutáneas reequilibrantes de la hemostasia.

TERAPIA GÉNICA

Las terapias génicas para la hemofilia B actualmente en desarrollo se fundamentan en la premisa de conseguir proporcionar al paciente una copia funcional del gen causante de la enfermedad (*F9*), consiguiendo la síntesis endógena y persistente de FIX. Por ello, el éxito de estas terapias podría suponer una cura funcional de la hemofilia B⁽⁸¹⁾.

Estas terapias deberían mejorar sustancialmente el fenotipo hemorrágico de los pacientes, llegando incluso a eliminar la necesidad de emplear tratamiento sustitutivo. Esto reduciría los costes del tratamiento y se abrirían vías para nuevos usos potenciales, como la inducción de tolerancia inmune en pacientes con inhibidores^(3,6).

La mayoría de las terapias génicas actualmente en desarrollo emplean virus adenoasociados (AAV) con una copia del gen *F9* dirigido a inducir la expresión del FIX en el hígado^(81,82).

TERAPIAS SUBCUTÁNEAS REEQUILIBRANTES DE LA HEMOSTASIA

Estas terapias tienen como objetivo aumentar el potencial hemostático mediante un mecanismo independiente de la restauración del FIX deficitario, controlando otros factores que intervienen en las cascadas de coagulación. El desarrollo de estas nuevas tera-

pías puede mejorar el tratamiento de las personas con hemofilia B, especialmente de aquellas que muestran baja adherencia a los tratamientos actuales o han desarrollado inhibidores. La mayoría de estas nuevas terapias reequilibrantes de la hemostasia en desarrollo tienen como objetivo la inhibición de factores anticoagulantes^(7,83).

Algunas de las terapias en desarrollo se basan en la modulación de la vía del inhibidor del factor tisular (TFPI, del inglés, *tissue factor pathway inhibitor*). Los más avanzados hasta la fecha son cuatro inhibidores de TFPI (un oligonucleótido de estructura tridimensional y tres anticuerpos)⁽⁸³⁾.

Otra terapia reequilibrante en investigación es un ARN de interferencia que inhibe la síntesis hepática de antitrombina, lo que tiene un efecto inhibitor sobre algunos agentes procoagulantes. Este tratamiento presenta una administración subcutánea. Sin embargo, aún no se ha establecido con exactitud su eficacia y perfil de seguridad^(83,84).



RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL ABORDAJE DE LA HEMOFILIA B

- Es importante la existencia de centros especializados en el tratamiento de la hemofilia B con un equipo multidisciplinar que garantice la asistencia segura e integral de las personas con HB.
- Es importante conocer los niveles endógenos de FIX y tratar de estimar el fenotipo hemorrágico de las personas con hemofilia B para determinar su gravedad (fenotipo clínico) y elegir el tratamiento más adecuado.
- La recomendación de tratamiento a demanda se debe limitar a los casos de hemofilia B leve o moderada (niveles de FIX > 5 %) con un fenotipo hemorrágico leve y en ausencia de enfermedad articular.
- Se recomienda la profilaxis en personas con niveles basales de FIX < 1 % para prevenir las hemorragias y el daño articular, en personas con hemofilia moderada y niveles basales de FIX 1-3 % y también en personas con fenotipo hemorrágico grave con niveles de FIX entre 3-5 %.
- La profilaxis deberá ofrecerse, con independencia del nivel basal de FIX, a personas que presenten ≥ 1 hemartrosis espontánea o daño articular establecido por hemartrosis, con la intención de prevenir las complicaciones de hemorragias recurrentes en articulaciones y en músculo.
- Aunque las guías actuales recomiendan un nivel valle de FIX del 3-5 %, hay que considerar la farmacocinética del producto de FIX. La eficacia clínica del factor administrado debería ser la medida más importante que defina el éxito del tratamiento.
- En la elección del producto de FIX se deben considerar su farmacocinética, el fenotipo hemorrágico y otros factores asociados a los pacientes: estilo de vida, actividad física, accesos venosos, estado articular o adherencia al tratamiento.
- En la elección del producto de FIX influirá la disponibilidad de recursos del centro, pero dado que hay una experiencia limitada en el tratamiento de PUP con rFIX-EHL, sería una opción iniciar el tratamiento en PUP con concentrados de rFIX-SHL para los que se dispone de una mayor evidencia científica y experiencia.
- Tanto los concentrados de rFIX-SHL como los de rFIX-EHL han demostrado ser alternativas eficaces y seguras en la profilaxis de las personas con hemofilia B.

REFERENCIAS

1. Dolan G, Benson G, Duffy A, et al. Haemophilia B: Where are we now and what does the future hold? *Blood Rev.* 2018;32(1):52-60.
2. Shen G, Gao M, Cao Q, et al. The Molecular Basis of FIX Deficiency in Hemophilia B. *Int J Mol Sci.* 2022;23(5):2762.
3. Real Fundación Victoria Eugenia. Recomendaciones para el tratamiento de la Hemofilia B. Disponible en: <https://rfve.es/wp-content/uploads/Guia-RFVE-tratamiento-HEMOFILIA-B.pdf> (Acceso junio 2023)
4. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26 Suppl 6:1-158.
5. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost.* 2021;19(9):2112-2121.
6. Hart DP, Matino D, Astermark J, et al. International consensus recommendations on the management of people with haemophilia B. *Ther Adv Hematol.* 2022;13:20406207221085202.
7. Weyand AC, Pipe SW. New therapies for hemophilia. *Blood.* 2019;133(5):389-398.
8. Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, et al. Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *Br J Haematol.* 2020;190(5):684-695. doi:10.1111/bjh.16704.
9. Walsh C, Coopens M, Escobar M, et al. Optimal trough levels in haemophilia B: Raising expectations. *Haemophilia.* 2020;26(6):e334-e336.
10. Ljung R, van der Berg HM; on behalf of PedNet Study Group. FIX product at first exposure in children with severe haemophilia B between 2000–2020: data from PedNet. *EAHAD 2022.* DOI: 10.1111/hae.14479
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Factor IX Grifols 50 UI/ml polvo y disolvente para solución inyectable. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65916/FT_65916.html (Acceso junio 2023).
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Immuline 1200 IU/ml polvo y disolvente para solución inyectable o para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69603/FT_69603.html (Acceso junio 2023).
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Octanine 100 IU/ml polvo y disolvente para solución inyectable. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/72466/FT_72466.html (Acceso junio 2023).
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Betafact 50 IU/ml polvo y disolvente para solución inyectable. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/75941/Prospecto_75941.html (Acceso junio 2023).
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica BeneFIX polvo y disolvente para solución inyectable. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/75941/Prospecto_75941.html (Acceso junio 2023).
16. Roth DA, Kessler CM, Psai KJ, et al. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood.* 2001;98(13):3600-3606.
17. Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood.* 2005;105(2):518-525.

18. Kavakli K, Smith L, Kuliczowski K, et al. Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia*. 2016;22(3):381-388.
19. Tardy B, Lambert T, Chamouni P, et al. Revised terminal half-life of nonacog alfa as derived from extended sampling data: A real-world study involving 64 haemophilia B patients on nonacog alfa regular prophylaxis. *Haemophilia*. 2022;28(4):542-547.
20. Iorio A, Fischer K, Blanchette V, et al. Tailoring treatment of haemophilia B: accounting for the distribution and clearance of standard and extended half-life FIX concentrates. *Thromb Haemost*. 2017;117(6):1023-1030.
21. Turecek PL, Abbuhl B, Tangada SD, et al. Nonacog gamma, a novel recombinant factor IX with low factor IXa content for treatment and prophylaxis of bleeding episodes. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(2):163-177.
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Rixubis polvo y disolvente para solución inyectable. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114970001/FT_114970001.html (Acceso junio 2023).
23. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level <1-2%) haemophilia B. *Haemophilia*. 2014;20(1):15-24.
24. Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, et al. Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. *Haemophilia*. 2015;21(2):196-203.
25. Windyga J, Timofeeva M, Stasyshyn O, et al. Phase 3 Clinical Trial: Perioperative Use of Nonacog Gamma, a Recombinant Factor IX, in Previously Treated Patients With Moderate/Severe Hemophilia B. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620946839.
26. Windyga J, Stasyshyn O, Lissitchkov T, et al. Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy of Nonacog Gamma in Patients With Severe or Moderately Severe Hemophilia B: A Continuation Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620950836.
27. Dube E, Merlen C, Bonnefoy A, et al. A prospective surveillance study in haemophilia B patients following a population switch to recombinant factor IX (nonacog gamma). *Haemophilia*. 2021;27(4):e530-e533.
28. Tortella BJ, Alvir J, McDonald M, et al. Real-World Analysis of Dispensed IUs of Coagulation Factor IX and Resultant Expenditures in Hemophilia B Patients Receiving Standard Half-Life Versus Extended Half-Life Products and Those Switching from Standard Half-Life to Extended Half-Life Products. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(7):643-653.
29. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, et al. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia*. 2014;20(3):398-406.
30. Ragni MV, Pasi KJ, White GC, et al. Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery. *Haemophilia*. 2002;8(2):91-7.
31. Chhabra A, Spurden D, Fogarty PF, et al. Real-world outcomes associated with standard half-life and extended half-life factor replacement products for treatment of haemophilia A and B. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020;31(3):186-192.
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Alprolix polvo y disolvente para solución inyectable. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161098005/FT_1161098005.html (Acceso junio 2023).

33. Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, et al. Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2017;4(2):e75-e82.
34. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2013;369(24):2313-2323.
35. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, et al. Long-term safety and sustained efficacy for up to 5 years of treatment with recombinant factor IX Fc fusion protein in subjects with haemophilia B: Results from the B-YOND extension study. *Haemophilia.* 2020;26(6):e262-e271.
36. Shapiro A, Chaudhury A, Wang M, et al. Real-world data demonstrate improved bleed control and extended dosing intervals for patients with haemophilia B after switching to recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for up to 5 years. *Haemophilia.* 2020;26(6):975-983.
37. O'Donovan M, Bergin C, Quinn E, et al. ABS172. Real world prophylaxis with recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) – longitudinal follow up in a national cohort. EAHAD 2021. DOI: 10.1111/hae.14236
38. Catarino C, Campaniço S, Rodrigues F, et al. ABS173. Real-life experience in switching to a new extended half-life FIX product at a Portuguese haemophilia centre: first impressions and estimated results. EAHAD 2021. DOI: 10.1111/hae.14236
39. Peerlinck K, Lambert C, Vanderbrielle C, et al. ABS180. Real-world experience of switching from SHL-rFIX to EHL-rFIXFc in moderate and severe haemophilia b patients: a retrospective analysis from two Belgian centers. EAHAD 2021. DOI: 10.1111/hae.14236
40. Powell JS, Apte S, Chambost H, et al. Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study. *Br J Haematol.* 2015;168(1):124-134.
41. Castet S, Chambost H, Fouassier M, et al. ABS175. Real-world effectiveness and usage of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for management of major/minor surgeries in patients with haemophilia B (HB) in France: results from the ongoing B-SURE study. EAHAD 2021. DOI: 10.1111/hae.14236
42. Nolan B, Klukowska A, Shapiro A, et al. Final results of the PUPs B-LONG study: evaluating safety and efficacy of rFIXFc in previously untreated patients with hemophilia B. *Blood Adv.* 2021;5(13):2732-2739.
43. Bernardino P, Linari C, Ricca I, et al. ABS040. A systematic approach to prophylaxis in a series of three previous untreated patients with severe haemophilia B. EAHAD 2021. DOI: 10.1111/hae.14236
44. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Idelvion polvo y disolvente para solución inyectable Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161095003/FT_1161095003.html#7-titular-de-la-autorizaci-n-de-comercializaci-n (Acceso junio 2023).
45. Escobar M, Mancuso ME, Hermans C, et al. IDELVION: A Comprehensive Review of Clinical Trial and Real-World Data. *J Clin Med.* 2022;11(4):1071.
46. Mancuso ME, Oldenburg J, Boggio L, et al. High adherence to prophylaxis regimens in haemophilia B patients receiving rIX-FP: Evidence from clinical trials and real-world practice. *Haemophilia.* 2020;26(4):637-642.
47. Strike K, Chan A, Iorio A, et al. Predictors of treatment adherence in patients with chronic disease using the Multidimensional Adherence Model: unique considerations for patients with haemophilia. *The Journal of Haemophilia Practice.* 2020;7:92-101.

48. Schiavulli M, Lupone MR, Pollio B, et al. ABS179. Real-world experience of rIX-FP in two previously untreated paediatric patients with severe haemophilia B in Italy. EAHAD 2021 2021. DOI: 10.1111/hae.14236
49. Davis J, Yan S, Matsushita T, et al. Systematic review and analysis of efficacy of recombinant factor IX products for prophylactic treatment of hemophilia B in comparison with rIX-FP. *J Med Econ.* 2019;22(10):1014-1021.
50. Álvarez Román MT, Rivas Pollmar MI, Martín Salces M, et al. PO065. Haemophilia B patients under rIX-FP prophylaxis: clinical experience at Hospital Universitario La Paz. EAHAD 2022. DOI: 10.1111/hae.14479
51. Tagliaferri A, Molinari AC, Peyvandi F, et al. PO072. IDEAL study: a real-world assessment of treatment regimens, factor IX trough levels and concentrate consumption in haemophilia B patients receiving albutrepenonacog alfa in Italy. EAHAD 2022. DOI: 10.1111/hae.14479
52. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Refixia polvo y disolvente para solución inyectable Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1711193002/FT_1711193002.html#7-titular-de-la-autorizaci-n-de-comercializaci-n (Acceso junio 2023).
53. Oldenburg J, Carcao M, Lentz SR, et al. Once-weekly prophylaxis with 40 IU/kg nonacog beta pegol (N9-GP) achieves trough levels of >15% in patients with haemophilia B: Pooled data from the paradigm trials. *Haemophilia.* 2018;24(6):911-920.
54. Tiede A, Abdul-Karim F, Carcao M, et al. Pharmacokinetics of a novel extended half-life glycoPEGylated factor IX, nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated patients with haemophilia B: results from two phase 3 clinical trials. *Haemophilia.* 2017;23(4):547-555.
55. Simpson ML, Kulkarni R, Escuriola Ettingshausen C, et al. Population Pharmacokinetic Modeling Of On-Demand And Surgical Use Of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) And rFIXFc Based Upon The paradigm 7 Comparative Pharmacokinetic Study. *J Blood Med.* 2019;10:391-398.
56. Escuriola Ettingshausen C, Hegemann I, Simpson ML, 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(2):268-276.
57. Matino D, Iorio A, Keepanasseril A, et al. Switching to nonacog beta pegol in hemophilia B: Outcomes from a Canadian real-world, multicenter, retrospective study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022; 6(3):e12661.
58. Chan AK, Alamelu J, Barnes C, et al. Nonacog beta pegol (N9-GP) in hemophilia B: First report on safety and efficacy in previously untreated and minimally treated patients. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; 4(7):1101-1113.
59. Young G, Mahlangu JN. Extended half-life clotting factor concentrates: results from published clinical trials. *Haemophilia.* 2016;22 Suppl 5:25-30.
60. 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(11):335-346.
61. Hermans C, Dolan G. Pharmacokinetics in routine haemophilia clinical practice: rationale and modalities-a practical review. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:2040620720966888.
62. Mann DM, Stafford KA, Poon MC, et al. The Function of extravascular coagulation factor IX in haemostasis. *Haemophilia.* 2021;27(3):332-339.
63. Cooley B, Funkhouser W, Monroe D, et al. Prophylactic efficacy of BeneFIX vs Alprolix in hemophilia B mice. *Blood.* 2016;128(2):286-292.
64. Preijers T, van Spengler MWF, Meijer K, et al. In silico evaluation of limited sampling strategies for individualized dosing of extended half-life factor IX concentrates in hemophilia B patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(2):237-249.

65. WAPPS-Hemo. Disponible en: <https://www.wapps-hemo.org/Default.aspx> (Acceso junio 2023).
66. Hajducek DM, Chelle P, Hermans C, et al. Development and evaluation of the population pharmacokinetic models for FVIII and FIX concentrates of the WAPPS-Hemo project. *Haemophilia*. 2020;26(3):384-400.
67. Peyvandi F, Kenet G, Pekrul I, et al. Laboratory testing in hemophilia: Impact of factor and non-factor replacement therapy on coagulation assays. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1242-1255.
68. Neufeld EJ, Solimeno L, Quon D, et al. Perioperative management of haemophilia B: A critical appraisal of the evidence and current practices. *Haemophilia*. 2017;23(6):821-831.
69. Konkle BA, Skinner M, Iorio A. Hemophilia trials in the twenty-first century: Defining patient important outcomes. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(2):184-192.
70. Jimenez-Yuste V, Alvarez-Roman MT, Martin-Salces M, et al. Joint status in Spanish haemophilia B patients assessed using the Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) score. *Haemophilia*. 2019;25(1):144-153.
71. Martinoli C, Della Casa Alberighi O, Di Minno G, et al. Development and definition of a simplified scanning procedure and scoring method for Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US). *Thromb Haemost*. 2013;109(6):1170-1179.
72. Puetz J, Soucie JM, Kempton CL, et al. Prevalent inhibitors in haemophilia B subjects enrolled in the Universal Data Collection database. *Haemophilia*. 2014;20(1):25-31.
73. Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015;113(5):968-975.
74. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, et al. Inhibitors in Hemophilia B. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(6):578-589.
75. Young L, Vendetti N, Chen Y, et al. ABS068. Clinical burden of inhibitors in haemophilia B – using data from CHESS II – a European real-world data study. EAHAD 2021. DOI: 10.1111/hae.14236
76. Carcao M, Goudemand J. FMH Los inhibidores en la hemofilia: información básica. 2018; 5ª edición. Disponible en: <https://www1.wfn.org/publication/files/pdf-1123.pdf> (Acceso junio 2023).
77. Real Fundación Victoria Eugenia. Recomendaciones para el tratamiento de la hemofilia con inhibidor. Disponible en: <https://rfve.es/publicaciones-rfve/> (Acceso junio 2023).
78. Marlar RA, Strandberg K, Shima M, et al. Clinical utility and impact of the use of the chromogenic vs one-stage factor activity assays in haemophilia A and B. *Eur J Haematol*. 2020;104(1):3-14.
79. Kihlberg K, Strandberg K, Rosen S, et al. Discrepancies between the one-stage clotting assay and the chromogenic assay in haemophilia B. *Haemophilia*. 2017;23(4):620-627.
80. Kloosterman KRHS, van Balen EC, Smit C, et al. ABS008. Factor IX assay discrepancy in non-severe hemophilia B – a cross-sectional study in the Netherlands. *Haemophilia*. 2021;27:18-181.
81. Batty P, Lillicrap D. Advances and challenges for hemophilia gene therapy. *Hum Mol Genet*. 2019;28(R1):R95-R101.
82. Sidonio RF Jr, Pipe SW, Callaghan MU, et al., Discussing investigational AAV gene therapy with hemophilia patients: A guide. *Blood Rev*. 2021;47:100759.
83. Zhao Y, Weyand AC, Shavit JA. Novel treatments for hemophilia through rebalancing of the coagulation cascade. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(5):e28934.
84. Machin N, Ragni MV. An investigational RNAi therapeutic targeting antithrombin for the treatment of hemophilia A and B. *J Blood Med*. 2018;9:135-140.

RECOMENDACIONES SOBRE **Hemofilia B**

