·药物安全与合理应用·

rIX-FP 用于血友病 B 治疗的临床综合评价

杨彩华[1],戚媛媛[2],王卓芸[3],尉耘翠[4],戴铮立[5],王奇巍[5],王媛媛[2],陈　娟[1],郑　萍[1],王晓玲[4*],李亦蕾[1*]
(1 南方医科大学南方医院药学部,广州 510515;2 安徽医科大学第二附属医院药学部,合肥 230601;
3 安徽省儿童医院临床药学部,合肥 230001;4 首都医科大学附属北京儿童医院药学部,北京 100045;
5 上海医药工业信息中心,上海 200040)

[摘要] **目的**:开展 albutrepenonacog alfa(rIX-FP)治疗血友病 B 的临床综合评价。**方法**:基于指南、文献及公开数据,按 PICOS 原则,从有效性、安全性、适宜性、创新性和经济性 5 个维度,将 rIX-FP 与血源性凝血因子 IX(coagulation factor IX,FIX)、标准半衰期重组 FIX(standard half-life recombinant factor IX,SHL rFIX)和延长半衰期重组 FIX(extend half-life recombinant factor IX,EHL rFIX)进行比较分析。**结果**:评价结果显示,有效性方面,rIX-FP 在降低年化出血率、提高零出血患者比例及改善关节健康方面,相较于其他 FIX 制剂具有潜在优势,儿童亚组趋势一致。其安全性与其他重组 FIX 相当,未发现不可管理的安全风险。适宜性方面,提供 5 种规格,剂量选择灵活,无须特殊储存。创新性方面,依托白蛋白融合技术延长半衰期,减少给药频次,提升谷浓度。经济性方面,未在国内上市,国际数据显示长期治疗(≥3 年)相较于 SHL rFIX 及 rFIXFc 具有成本优势。**结论**:基于现有证据,rIX-FP 在血友病 B 治疗中展现出一定的临床优势,但仍需开展头对头比较研究及本土化药物经济性评价。

[关键词] 血友病 B;albutrepenonacog alfa;延长半衰期;凝血因子 IX;临床综合评价
[中图分类号] R973　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003 - 3734(2026)18 - 1988 - 11

A comprehensive clinical evaluation of rIX-FP for the treatment of hemophilia B

YANG Cai-hua[1], QI Yuan-yuan[2], WANG Zhuo-yun[3], YU Yun-cui[4], DAI Zheng-li[5], WANG Qi-wei[5], WANG Yuan-yuan[2], CHEN Juan[1], ZHENG Ping[1], WANG Xiao-ling[4*], LI Yi-lei[1*]
(1 *Department of Pharmacy, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou* 510515, *China*; 2 *Department of Pharmacy, The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei* 230601, *China*; 3 *Department of Clinical Pharmacy, Anhui Children's Hospital, Hefei* 230001, *China*; 4 *Clinical Research Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing* 100045, *China*; 5 *China Pharmaceutical Industry Information Center, Shanghai* 200040, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To conduct a comprehensive clinical evaluation of albutrepenonacog alfa (rIX-FP) for the treatment of hemophilia B. **Methods**: Based on guidelines, literature, and publicly available data, and following the PICOS principle, rIX-FP was compared with plasma-derived FIX, standard half-life recombinant FIX (SHL rFIX), and extended half-life recombinant FIX (EHL rFIX) across five dimensions: efficacy, safety, suitability, innovation, and economy. **Results**: The evaluation results indicate that rIX-FP has potential advantages over other FIX preparations in terms of reducing the annualized bleeding rate, increasing the proportion of patients with zero bleeding events, and improving joint health, with consistent trends observed in the pediatric subgroup. The safety profile of rIX-FP is comparable to that of other recombinant FIX preparations, with no unmanageable safety risks

[基金项目] 国家重点研发计划资助项目(2023YFC2706100);新发突发与重大传染病防控国家科技重大专项资助项目(2025ZD01904903)
[作者简介] 杨彩华,女,硕士,主要从事临床药学合理用药研究。E-mail: xiaoyang856@163.com。戚媛媛,女,硕士,主要从事临床药学合理用药研究。E-mail: 2993876234@qq.com。
[通讯作者] *李亦蕾,女,主任药师,博士生导师,研究方向:药事管理与临床药学。E-mail:liyilei1975@163.com。*王晓玲,女,主任药师,硕士生导师,研究方向:儿科药学。E-mail: wangxiaoling@bch.com.cn。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.18.011

observed. Regarding suitability, rIX-FP is available in five dosage specifications, offers flexible dosing options, and requires no special storage conditions. In terms of innovation, it utilizes albumin fusion technology to extend the half-life, thereby reducing dosing frequency and increasing trough levels. As for economy, although not yet marketed in China, international data suggest that long-term treatment (≥3 years) with rIX-FP has a cost advantage compared to SHL rFIX and rFIXFc. **Conclusion**: Based on available evidence, rIX-FP demonstrates certain clinical advantages in the treatment of hemophilia B. However, head-to-head comparative studies and local pharmacoeconomic evaluations are still warranted.

[**Key words**] hemophilia B; albutrepenonacog alfa; extended half-life; coagulation factor IX; clinical comprehensive evaluation

血友病 B(hemophilia B,HB)是一种因凝血因子 IX(coagulation factor IX,FIX)缺乏所致的罕见遗传性出血性疾病,反复出血可导致严重的关节病变,给患者和社会带来沉重负担[1]。2018 年,该病被纳入中国《第一批罕见病目录》[2],其防治工作关乎“健康中国”战略的实施。

替代治疗是血友病 B 的标准治疗方案,但传统标准半衰期重组 FIX(standard half-life recombinant factor IX,SHL rFIX)半衰期短,需频繁注射,导致患者依从性差和疗效波动[3-4]。延长半衰期重组 FIX(extended half-life recombinant factor IX,EHL rFIX)通过技术革新,将半衰期延长数倍,能有效减少注射频率、改善预后,已成为国际指南推荐的首选方案之一[5-6]。

Albutrepenonacog alfa(rIX-FP)作为全球首个采用白蛋白融合技术的 EHL rFIX,半衰期长达 102 h,可实现每 7 ~ 14 d 给药 1 次,该药已于 2023—2024 年在美国、欧洲、日本及中国台湾地区/中国香港地区等国家或地区上市[7]。然而,目前尚未在中国大陆获批,所有 EHL rFIX 产品均依赖进口,存在可及性困境。更重要的是,其现有临床证据主要基于欧美人群,缺乏针对中国患者的有效性、安全性和经济性系统评价,为临床决策和卫生政策制定带来了巨大挑战。

因此,在当前推动我国罕见病用药研发与上市的背景下,开展针对创新药物的综合评估至关重要。本研究旨在依据国家《药品临床综合评价管理指南》,对 rIX-FP 开展涵盖有效性、安全性、适宜性、创新性和经济性的多维度临床综合评价,以期为该药在中国的临床应用、准入和后续研究提供关键的科学证据。

资料与方法

1 资料

证据来源于临床指南、共识、文献等。其他资料来源还包括药品说明书,美国不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system,FAERS)药品不良反应(adverse drug reaction,ADR)信号等。

2 纳入标准与排除标准

纳入标准:① 研究对象:符合临床指南诊断标准的 HB 患者;② 评价药物:albutrepenonacog alfa(简写 rIX-FP,商品名:Idelvion);③ 对照药物:2 种血源性人凝血因子 IX(商品名:泰九安;商品名:蜀阳茵玖);2 种标准半衰期重组人凝血因子 IX(nonacog alfa,商品名:贝赋;nonacog gamma,商品名:RIXUBIS);2 种延长半衰期重组人凝血因子 IX:(nonacog beta pegol,商品名:Refixia;eftrenonacog alfa,简写 rFIX-Fc,商品名:Alprolix);④ 结局指标:有效性指标包括年化出血率(annualized bleeding rate,ABR)、年化关节出血率(annualized joint bleeding rate,AJBR)、零出血患者比例、无自发性出血患者比例、血友病关节超声评估量表(Haemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound,HEAD-US)、关节疼痛评分、FIX 活性等 13 项。安全性指标为药物不良反应、严重不良事件发生率和 FIX 抑制性抗体产生等。

排除标准:① 研究类型或对象不符;② 无法获取原文或重复发表的文献;③ 不完整的文献;④ 无关的综述。

3 文献检索

检索 PubMed、Embase、Web of Science、the Cochrane Library、中国知网、万方数据知识服务平台、维普咨讯,日本国立国会图书馆、NII 学术信息导航、科学技术信息发送流通综合系统等。检索时限为建库至 2025 年 2 月 20 日。采用主题词和自由词相结合的方式,检索词包括:血友病 B、凝血因子 IX 缺乏、莱顿型血友病 B、Idelvion、rIX-FP、albutrepenonacog alfa、recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin、イデルビオン、アルブトレペノナコグアルファ,以及 hemophilila 等 18 个英文疾病名称及相关术语。

4 数据提取及质量评价

2 名评价员对纳入研究独立进行质量评价和数据提取，然后交叉核对，如有分歧则交由第三方共同讨论解决。本研究遵循 PRISMA 指南进行系统评价，文献质量评价工具使用 MINORS 条目、AMSTAR-2 量表、QHES 量表和 JBI 评价表等，并使用 robvis 工具绘制偏倚风险图以直观呈现结果，其中绿色代表低偏倚风险（高质量），黄色代表中等偏倚风险，橙色代表高偏倚风险（低质量），红色代表极高偏倚风险（极低质量），见图 1。

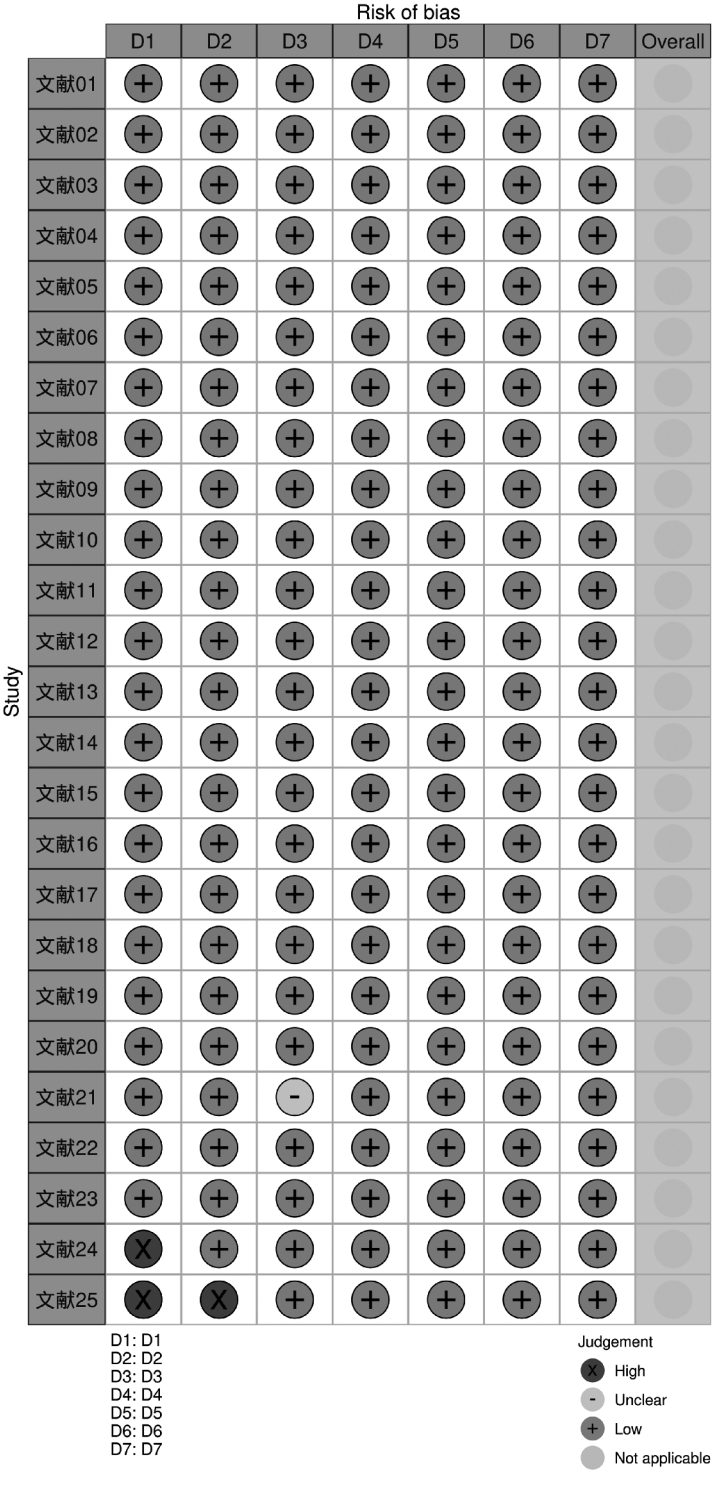


图 1 偏倚风险图

5 统计分析

采用预设的资料提取表收集研究的基本信息、方法、干预措施、对照措施及结局指标，使用描述性分析整合文献。美国 FAERS 数据库（2004 年 1 月至 2024 年 12 月）数据运用比例报告比值比、报告比值比和经验贝叶斯几何平均值进行挖掘分析，所有分析均通过 R 4.3.2 软件完成并实现数据可视化。

结　果

1 文献检索结果

根据图 2 文献检索流程，最终纳入研究 39 篇（含 25 篇文献、14 篇指南/共识）。文献质量评价结果显示：12 项自身前后对照研究采用 MINORS 条目评价后，11 项质量较高，1 项评分为 11 分，属中等质量；1 项预算影响分析研究采用 QHES 量表评价，得分 85 分，质量较高；8 项单臂研究采用 MINORS 条目评价后，6 项（无对照组）得分在 12～15 分之间，2 项（有对照组）得分分别为 21 分和 23 分，质量均较高；1 篇 Meta 分析采用 AMSTAR-2 条目评价，被评为低质量；1 篇非随机对照研究因存在 1 个及以上关键条目未报告，采用 AMSTAR-2 量表评价后被评为极低质量；2 篇通信类文献中，1 篇采用 JBI 条目评价，其研究设计基本符合标准，另 1 篇因研究类型不适用，采用 AMSTAR-2 条目评价后，被评为极低质量。敏感性分析表明，剔除低质量文献后主要结论未发生改变，提示低质量文献对整体效应量的影响有限。总体偏倚风险以低偏倚为主，仅少数文献存在中、高偏倚风险，主要集中在样本量估算、随访完整性及系统评价方法学规范等方面。

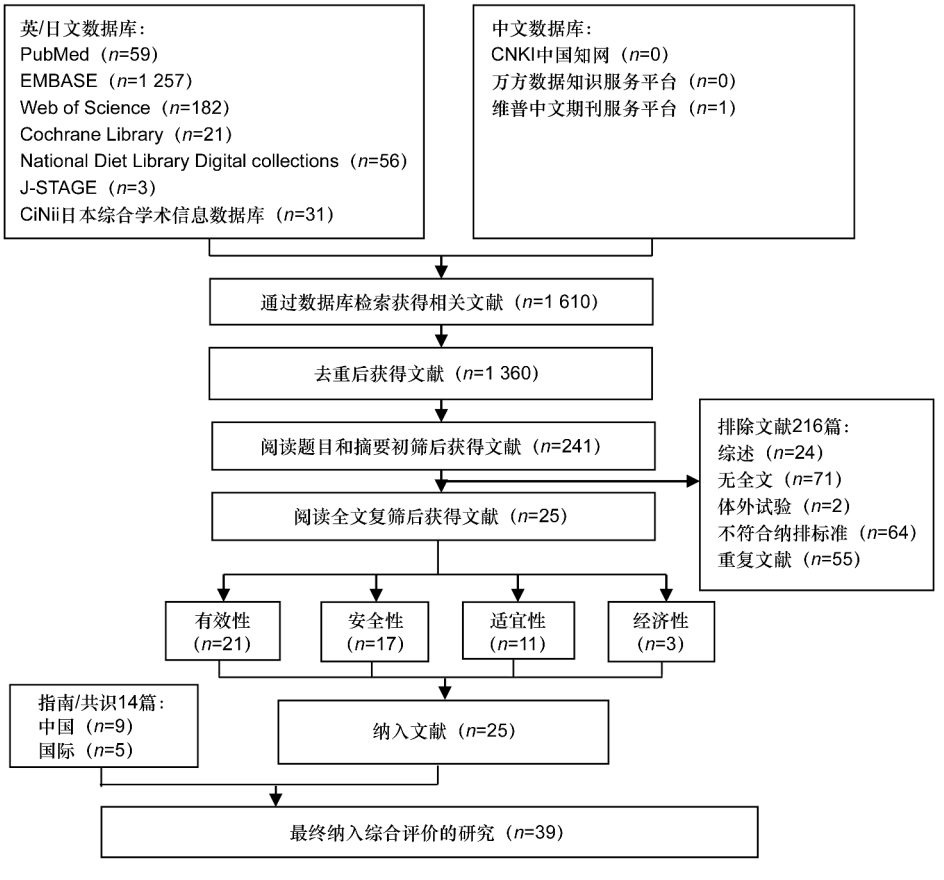


图 2　文献检索与筛选流程图

2 纳入研究的异质性分析

本研究纳入的关于有效性与安全性的文献在多个维度存在异质性。研究设计方面，以自身前后对照、单臂前瞻性研究及间接比较为主，缺乏随机对照试验；人群特征方面，涵盖全年龄段、儿童及成人，绝大多数为既往治疗患者（previously treated patients，PTPs），1 项研究纳入既往未经治疗患者（previously untreated patients，PUPs）；对照类型、结局指标定义、

随访周期及地域分布亦不一致。鉴于上述异质性，本研究采用描述性整合而非 Meta 分析，不同研究间的结果应谨慎比较与解读。

3 有效性评价

3.1 临床指南情况 共纳入 14 项国内外指南/共识，其中 8 项推荐血源性 FIX 制剂或重组凝血因子 IX 为首选治疗，关于 EHL rFIX 与 SHL rFIX，各指南表述存在差异，2 篇指南明确指出 EHL rFIX 可降低注射频率；《中国血友病管理指南（2024 年版）》指出，两者预防疗效无显著差异；《世界血友病学会血友病管理指南（第 3 版）》建议，重度血友病患者使用 EHL rFIX 进行预防治疗，表现出注射频率下降和较高的 IX 凝血因子活性（见表 1）。

表 1 血友病 B 治疗有效性指南/共识汇总分析

名称	年份	国家	推荐内容
中国血友病管理指南	2024	中国	按需治疗：首选基因重组 FIX 制剂、病毒灭活的血源性 FIX 制剂或 PCC，无条件者可选用冷沉淀或新鲜冰冻血浆。预防治疗：现有证据表明，标准半衰期或长效制剂进行预防治疗的疗效无显著差异，但是长效制剂静脉注射的频次明显减少
血友病患者出血急诊管理中国指南	2024	中国	首选基因重组凝血因子Ⅸ、病毒灭活的血浆源性 FⅨ浓缩物或凝血酶原复合物，上述药品不可获得时可选用新鲜冰冻血浆等
儿童血友病家庭治疗专家共识	2021	中国	出血治疗：当 HB 患儿发生出血事件时需立即予以 SHL FIX 凝血因子替代治疗
血友病治疗中国指南	2020	中国	首选基因重组 FIX 制剂或者病毒灭活的血源性凝血酶原复合物，无上述条件时可选用新鲜冰冻血浆等
儿童血友病诊疗规范	2019	中国	首选基因重组 FIX 制剂或者病毒灭活的血源性凝血酶原复合物，无条件者可选用新鲜冰冻血浆等
凝血因子Ⅷ/Ⅸ抑制物诊断与治疗中国指南	2018	中国	HB 伴 FIX 抑制物的治疗选择：针对低滴度抑制物患者，若 FⅨ替代治疗有效、无过敏反应，可选择大剂量 FⅨ继续替代治疗
中国儿童血友病专家指导意见	2017	中国	首选基因重组 FIX 制剂或者病毒灭活的血源性凝血酶原复合物，在无上述条件时可选用新鲜冰冻血浆等
血友病诊断与治疗中国专家共识	2017	中国	首选基因重组 FIX 制剂或者病毒灭活的血源性凝血酶原复合物，在无上述条件时可选用新鲜冰冻血浆等
中国血友病骨科手术围术期处理专家共识	2016	中国	围手术期处理：首选基因重组因子 IX 制剂，其次是凝血酶原复合物浓缩物或新鲜冰冻血浆
先天性血友病 A 和 B 的治疗指南	2024	国际	建议无抑制物的重度和中重度 HB 患者使用 pd FIX 或 SHL rFIX 或 EHL rFIX 进行预防性治疗（有条件推荐）
国际共识建议：B 型血友病患者的管理	2022	国际	预防治疗：标准半衰期或延长半衰期 FIX 产品均可有效预防治疗 HB 患者 止血治疗：SHL 和 EHL FIX 制剂可用于出血、手术和侵入性操作的止血；间接比较结果表明，与 SHL FIX 制剂相比，EHL FIX 制剂具有良好的疗效和更低的 IX 因子消耗量
成人和儿童 A 型和 B 型血友病患者预防性凝血因子替代治疗指南	2020	英国	延长半衰期重组 FIX 产品应根据发布的英国血液疾病中心指导方针使用，并且仅在它们比标准半衰期产品提供明确的临床益处时使用
世界血友病学会血友病管理指南（第 3 版）	2020	国际	血源性和重组凝血因子 IX 均为首选推荐。预防治疗：建议重度血友病患者使用延长半衰期的凝血因子浓缩物进行预防治疗。EHL rFIX 表现出注射频率下降和较高的 IX 凝血因子活性
马来西亚临床实践指南：血友病的管理	2018	马来西亚	使用高纯度 FIX 优于 PCC，PCC 可能会导致血栓栓塞的风险，尤其是在高剂量下使用时

SHL rFIX：标准半衰期凝血因子 IX；EHL rFIX：延长半衰期凝血因子 IX；PCC：凝血酶原复合物；HB：血友病 B；pd FIX：血源性人凝血因子 IX

3.2 文献研究 共纳入有效性文献 21 篇（19 篇英文和 2 篇日文），见表 2。

表 2 有效性和适宜性相关文献基本特征

纳入研究	干预措施	对照措施	年龄/岁	样本量/例	有效性指标	适宜性指标
Giordano P 2024	rIX-FP	SHL FIX	<18	13	①③④⑦⑨⑪	abc
Coppola A 2024	rIX-FP	SHL FIX	全年龄段	15	①③④⑬	—
Tagliaferri A 2023	rIX-FP	SHL FIX	全年龄段	60	①③⑬	abc
Oldenburg J 2020	rIX-FP	SHL FIX	全年龄段,有成人/青少年亚组	81	①③	abc
Benítez-Hidalgo O 2023	rIX-FP	SHL FIX	全年龄段	5	①②③⑨⑬	abcd
Hermans C 2020	rIX-FP	SHL FIX	全年龄段,有成人/青少年亚组	84	①②④⑤	abc
Coppola A 2024	rIX-FP	SHL rFIX	≥12	14	①②③④⑤⑥⑨⑩⑬	abc
Zanon E 2018	rIX-FP	SHL FIX	33	1	⑩	—
Santagostino E 2016	rIX-FP	PTPSs	≥12	63	①②③⑫	—
Mancuso ME 2020	rIX-FP	自身对照	≥12	59	①②③⑤	—
Kenet G 2020	rIX-FP	PTPSs	<12	24	①②③④⑤⑥⑪	bc
Kenet G 2016	rIX-FP	PTPSs	<12	27	①②③⑩⑪	bcd
Curtin J 2020	rIX-FP	自身对照	全年龄段	21	⑫	—
Négrier C 2016	rIX-FP	自身对照	全年龄段	19	⑫	abc
Laws HJ 2023	rIX-FP	自身对照	全年龄段,有成人/青少年亚组	90	②④⑧	—
Gill JC 2019	rIX-FP	PTPSs	全年龄段,有成人/青少年亚组	90	①②	—
藤井辉久 2022	rIX-FP	PTPSs	全年龄段,有成人及青少年亚组	68	①	—
长尾梓 2017	rIX-FP	PTPSs	≥12	63	②	—
Lemons R 2024	rIX-FP	血液制品	<12	12	①②⑪	cd
Franchini M 2025	EHL rFIX	SHL FIX	全年龄段,有成人亚组	42 项研究	①④	—
Guillet B 2024	rIX-FP	rFIXFc	≥12	59 *vs* 63	①②③④⑤⑥	—
Sylvia von M 2018	rIX-FP	SHL FIX	0 – 11	27	—	bd

有效性指标:① 年化出血率(ABR);② 年化自发性出血率(ASBR);③ 年化关节出血率(AJBR);④ 零出血患者比例;⑤ 无自发性出血患者比例;⑥ 无关节出血患者比例;⑦ 血友病关节健康评分(HJHS);⑧ 靶关节改善情况;⑨ 血友病关节超声评估量表(HEAD-US);⑩ 关节疼痛评分;⑪ 其他关节状态相关结局;⑫ 止血效果:优秀,或良好,或中度,或差;⑬ FIX 活性。适宜性指标:a 输注频率;b 输注次数;c 平均消耗量;d 预防治疗依从性。SHL FIX:标准半衰期凝血因子 IX;EHL FIX:延长半衰期凝血因子 IX;rFIXFc:eftrenonacog alfa;rIX-FP:albutrepenonacog alfa;PTPSs:既往使用 FIX 治疗的患者

成人及全年龄段人群方面,Hermans[8]在一项多中心回顾性研究中发现,全年龄段的血友病 B 患者从 SHL rFIX 或 pdFIX 转换为 rIX-FP 治疗后,ABR 下降分别为:意大利(3.5 ± 5.7) *vs* (0.2 ± 0.4),比利时(6.6 ± 3.4) *vs* (0.4 ± 0.8),英国(3.1 ± 1.4) *vs* (1.0 ± 0.9),出血风险最大可降低 94.3%;零出血患者比例明显上升,分别为意大利 13.6% *vs* 84.1%、比利时 14.3% *vs* 71.4%、英国 0% *vs* 36.4%。此外,无自发性出血患者比例也有所增加。

儿童及青少年亚组(<18 岁)方面,在针对 18 岁以下儿童患者的研究中得出类似结果[9]:ABR 由(0.8 ± 1.69)下降至(0.3 ± 0.89),这代表出血风险降低了 62.5%,零出血患者比例由 69.2% 上升至 84.6%。这些结果在 Coppola、Benítez-Hidalgo、Tagliaferri 和 Oldenburg 4 项研究中也得到了进一步验证[10-13]。

在改善关节状况方面,Coppola 等[10]的研究显示,患者由 SHL rFIX 转换为 rIX-FP 治疗后,AJBR 无明显变化,但 6 年内关节疼痛评分显著改善[(1.8 ± 2.5) *vs* (0.8 ± 1.8),$P < 0.05$]。治疗前后 HEAD-US 评分 6 年内也无显著差异[(10.3 ± 12.2) *vs* (11.1 ± 10.8),$P > 0.05$]。rIX-FP 治疗后 IX 因子谷浓度显著高于 SHL rFIX[(14.4% ± 7.23%) *vs* (3.8% ± 2.56%)][14],在所有年龄组中,谷浓度平均提升约 3 倍,极大降低了关节、肌肉等部位的自发性出血概率。在一项针对 18 岁以下儿童患者的研究中也得出类似结论[9]。这些结果在 Coppola 等[15]和 Oldenburg 等[13]的研究中也得到验证。

目前缺乏 rIX-FP 与其他凝血因子 IX 制剂的头对头随机对照试验,本研究中仅有一项基于有效性匹配的间接比较研究显示[16],rIX-FP 在总 ABR 趋势上优于 rFIX-Fc(RR = 0.42;95% CI:0.22 ~ 0.82;$P < 0.05$)。此外,rIX-FP 治疗显著提高无出血患者比例,包括无出血事件(OR = 3.24;95% CI:1.41 ~ 7.45;$P < 0.05$)、无自发性出血事件(OR = 3.47;95% CI:1.56 ~ 7.73;$P < 0.05$)和无关节出血事件

(OR = 2.41;95% CI:1.10 ~ 5.26;P < 0.05),该结果为统计模拟推算,非直接临床验证。由于血友病 B 属于罕见病,病例样本量天然较少,收集难度大,其余文献存在关键疗效数据缺失或记录不全的问题,因此未纳入详细分析。

4 安全性评价

比对国内外药品说明书显示,3 款 EHL rFIX 产品均未报告十分常见的不良反应,常见不良反应相似,主要包括头痛、头晕、皮疹和注射部位反应。纳入的 7 项安全性指南总体表明,血源性和重组人凝血因子 IX 具有良好的安全性。

4.1 文献研究 共纳入安全性相关文献 17 篇(15 篇英文和 2 篇日文),见表 3。其中,严重不良事件发生率介于 0% ~ 29.17%,多数事件(如颅内出血、动脉血栓形成等)与患者基础疾病或手术创伤等相关,与药物相关的严重不良事件(serious adverse events,SAEs)比例不足 4%(最高为 2/60 例,占比 3.33%),未出现与药物相关的死亡或严重过敏反应。仅有 2 项研究报告了明确与 rIX-FP 相关的严重不良事件:Tagliaferri 等[12]报告了 1 例可能与注射操作或药物局部刺激有关的用药部位血栓性静脉炎,以及 1 例药物无效的情况;Mancuso 等[17]则报告了 1 例膝关节置换术后发生的动脉血栓形成,提示手术创伤可能与血栓风险叠加。

表 3 安全性相关文献基本特征

纳入研究	AEs 发生率/%	SAEs 发生率/%	SAEs 与治疗有关的发生率/%	死亡率/过敏率/%	FIX 抑制性抗体发生率/%
Giordano P 2024	13.33(2/15);与 rIX-FP 治疗无关	6.67(1/15)	0	0	0
Coppola A 2024	42.86(6/14);与 rIX-FP 治疗无关	0	0	0	0
Tagliaferri A 2023	15(9/60);依次是血管紊乱(4 例)、损伤、中毒和手术并发症(4 例)、胃肠功能紊乱(3 例)	8.33(5/60)	3.33(2/60);用药部位血栓性静脉炎和药物无效	—	0
Benítez-Hidalgo O 2023	0	—	—	—	0
藤井辉久 2022	26.47(18/68);与 rIX-FP 治疗无关	1.47(1/68)	0	0	0
Coppola A 2024	0	0	0	0	0
Zanon E 2018	0	0	—	0	100[c]
Santagostino E 2013	0.04(1/25);腹痛	0	0	0	0
Martinowitz U 2013	40 起不良事件[b],与 rIX-FP 治疗无关	0	0	0	0
Mancuso ME 2020	86.44(51/59);关节痛、头痛、鼻咽炎	16.95(10/59)	1.69(1/59)[a]	死亡 1 例(与治疗无关)	0
Santagostino E 2016	85.71(54/63);鼻咽炎、头痛、关节痛、流感	3.17	0	0	0
长尾梓 2017	1.59(1/63);头痛和皮疹	—	—	—	0
Curtin J 2020	未发生与 rIX-FP 治疗相关的	—	0	0	0
Négrier C 2016	23.81(5/21);与 rIX-FP 治疗无关	0	0	0	0
Lemons R 2024	91.67(11/12);5 例与 rIX-FP 治疗相关,表现为流感、器械相关感染、头部损伤、肺炎、抗 FIX 抗体升高	25	—	—	8.33(1/12)
Kenet G 2020	95.83(23/24);与 rIX-FP 治疗无关	29.17(7/24)	0	0	0
Kenet G 2016	96.30(26/27);与 rIX-FP 治疗无关	14.81(4/27)	0	0	0

a:1 例接受每 7 d 治疗方案的患者在进行膝关节置换术后出现 1 例 SAE(动脉血栓形成),随后出现了持续的术后并发症(血栓切除术不成功导致经股动脉截肢)。该患者既往有右侧膝关节置换术及假体植入的病史,被认为是对关节肿胀和周围缺血的促成因素;b:研究共纳入 17 例重度 HB 患者,安全性分析基于超过 600 个暴露日的 rIX-FP;c:该患者在使用 rIX-FP 11 次后出现低滴度抑制剂(0.9 BU·mL^{-1}),并伴有严重的髂腰肌血肿;AEs:不良事件;SAEs:严重不良事件;rIX-FP:albutrepenonacog alfa

2 项研究报道了 FIX 抑制性抗体的产生情况。Zanon 等[18]报道 1 例患者在接受 11 次 rIX-FP 治疗后出现低滴度抑制剂(0.9 BU·mL^{-1})。Lemons 等[19]报道 1 例(8.33%,1/12)患儿在 11 岁时因发生 8 次出血事件接受 rIX-FP 治疗,首次检出低效价 FIX 抑制剂(0.58 BU·mL^{-1})。随后开始常规 rIX-FP 预防,d 14 抑制剂水平升至高滴度(5.6 BU·mL^{-1}),强化治疗后滴度进一步升高,最终停止治疗。目前

尚无关于 rIX-FP 与其他 6 种凝血因子 IX 药品在安全性方面头对头比较的文献报道。

4.2 药品不良事件数据库分析 调研美国 FAERS 数据库中 5 种凝血因子 IX 的药物不良反应报告，2 种血源性产品无数据（见表 4）。根据《国际医学用语词典》第 26.0 版首选术语分类，各药物不良反应报告频次前 3 项分别为：rIX-FP 为关节积血、出血、外伤性出血；eftrenonacog alpha 为出血、关节积血、跌倒；nonacog alfa 为出血、关节积血、关节损伤；nonacog gamma 为出血、关节积血、超敏反应；nonacog beta pegol 为头晕、出血、红斑。对于比例报告比值比法（proportional reporting ratio，PRR）极端值（如 >1 000），可能与报告基数较小或信号放大效应有关，仅作为信号检测参考，不能直接等同于临床风险的绝对倍数。

表 4 FAERS 数据库不良反应信号基本特征

药品	PT	例数	PRR	95% CI	ROR	95% CI	EBGM	95% CI
albutrepenonacog-alfa	关节积血	487	1 106.98	1 106.90 ~ 1 107.07	1 380.25	1 246.30 ~ 1 528.60	1 030.67	930.64 ~ 1 141.45
	出血	292	73.26	73.16 ~ 73.37	83.01	73.44 ~ 93.82	72.91	64.51 ~ 82.41
	无不良事件	99	12.00	11.81 ~ 12.20	12.47	10.19 ~ 15.24	12.00	9.81 ~ 14.67
	外伤性出血	65	773.59	773.35 ~ 773.84	794.58	617.26 ~ 1 022.84	735.55	571.40 ~ 946.85
	跌倒	62	4.81	4.56 ~ 5.05	4.91	3.81 ~ 6.31	4.81	3.73 ~ 6.18
	挫伤	52	14.00	13.73 ~ 14.27	14.28	10.85 ~ 18.80	13.99	10.63 ~ 18.41
	关节痛	44	2.58	2.28 ~ 2.87	2.60	1.93 ~ 3.51	2.58	1.91 ~ 3.47
	肌肉出血	43	311.17	310.87 ~ 311.47	316.70	233.53 ~ 429.47	304.84	224.79 ~ 413.4
	装置问题	42	9.47	9.17 ~ 9.77	9.62	7.09 ~ 13.06	9.47	6.98 ~ 12.85
	产品制备问题	38	129.41	129.09 ~ 129.72	131.42	95.26 ~ 181.31	128.3	93 ~ 177.01
eftrenonacog alpha	出血	869	117.63	117.57 ~ 117.69	146.43	135.90 ~ 157.77	116.22	107.86 ~ 125.22
	关节积血	196	249.13	248.99 ~ 249.27	260.73	225.54 ~ 301.41	242.88	210.1 ~ 280.78
	跌倒	133	5.65	5.48 ~ 5.82	5.80	4.88 ~ 6.89	5.65	4.75 ~ 6.71
	挫伤	96	13.82	13.62 ~ 14.01	14.10	11.52 ~ 17.27	13.80	11.27 ~ 16.89
	关节痛	93	3.01	2.81 ~ 3.21	3.06	2.49 ~ 3.75	3.01	2.45 ~ 3.70
	外伤性出血	92	657.10	656.89 ~ 657.31	671.15	542.23 ~ 830.72	615.24	497.06 ~ 761.52
	肢体损伤	70	33.49	33.26 ~ 33.72	34.02	26.85 ~ 43.10	33.38	26.35 ~ 42.29
	鼻衄	69	12.54	12.30 ~ 12.77	12.72	10.03 ~ 16.14	12.52	9.87 ~ 15.89
	自发性出血	69	885.91	885.66 ~ 886.15	900.05	702.11 ~ 1 153.78	811.45	633 ~ 1 040.21
	头部损伤	58	26.74	26.48 ~ 26.99	27.08	20.89 ~ 35.1	26.67	20.57 ~ 34.56
nonacog alfa	出血	761	102.47	102.4 ~ 102.53	124.12	114.75 ~ 134.26	101.64	93.97 ~ 109.95
	关节积血	189	287.02	286.88 ~ 287.16	300.08	258.96 ~ 347.73	280.62	242.16 ~ 325.17
	关节损伤	107	69.68	69.49 ~ 69.86	71.42	58.92 ~ 86.57	69.30	57.17 ~ 84.00
	跌倒	91	3.79	3.59 ~ 4.00	3.85	3.13 ~ 4.74	3.79	3.08 ~ 4.67
	超说明书使用	84	1.42	1.20 ~ 1.63	1.42	1.15 ~ 1.77	1.42	1.14 ~ 1.76
	疾病并发症	77	235.29	235.07 ~ 235.51	239.54	190.81 ~ 300.71	230.97	183.99 ~ 289.96
	损伤	76	14.35	14.13 ~ 14.58	14.59	11.63 ~ 18.31	14.34	11.43 ~ 17.99
	IX 因子抑制	57	11 343.56	11 343.20 ~ 11 343.92	11 494.97	8 023.4 ~ 16 468.62	5 955.84	4 157.13 ~ 8 532.82
	关节痛	57	1.93	1.67 ~ 2.19	1.94	1.5 ~ 2.52	1.93	1.49 ~ 2.51
	挫伤	55	7.96	7.69 ~ 8.22	8.05	6.17 ~ 10.50	7.95	6.09 ~ 10.38
nonacog gamma	出血	26	93.3	92.95 ~ 93.65	110.94	72.93 ~ 168.78	93.27	61.31 ~ 141.89
	关节积血	7	243.24	242.51 ~ 243.96	254.18	119.15 ~ 542.24	243.02	113.92 ~ 518.44
	超敏反应	3	5.94	4.82 ~ 7.06	6.04	1.93 ~ 18.91	5.94	1.90 ~ 18.62
	感觉热	3	19.77	18.65 ~ 20.89	20.13	6.42 ~ 63.08	19.77	6.31 ~ 61.96
	步态障碍	3	5.66	4.54 ~ 6.78	5.75	1.83 ~ 18.02	5.66	1.81 ~ 17.74
nonacogbeta pegol	头晕	3	8.8	7.7 ~ 9.89	9.34	2.90 ~ 30.11	8.80	2.73 ~ 28.36
	出血	3	41.02	39.92 ~ 42.11	43.81	13.59 ~ 141.21	41.01	12.72 ~ 132.2
	红斑	3	17.88	16.79 ~ 18.98	19.06	5.91 ~ 61.44	17.88	5.55 ~ 57.64

PRR：比例报告比值比法，proportional reporting ratio；ROR：报告比值比法，reporting odds ratio；EBGM：经验贝叶斯几何平均值，empirical bayesian geometric mean；PT：首选术语，preferred term；分类数据表示为计数和百分比，连续数据使用中位数和四分位间距表示

5 适宜性评价

5.1 药学特性 pdFIX 通过静脉滴注给药，SHL rFIX 和 EHL rFIX 为静脉推注，给药时间缩短 50% 以上，治疗效率更高。在药品规格方面，pdFIX 仅有 1 种规格，SHL rFIX（nonacog alfa）和 EHL rFIX（nonacog beta pegol）各有 4 种规格，rIX-FP 和 nonacog gamma 各有 5 种，eftrenonacog alpha 有 6 种规格（该药已退出中国市场）。更多规格可提供灵活的剂量选择，减少浪费，减轻患者负担。在储存方面，nonacog gamma 和 rIX-FP 可在室温下保存 36 个月，其他产品需冷藏（2 ~ 8 ℃）。复溶后稳定性方面，EHL rFIX 中的 eftrenonacog alpha 和 nonacog beta pegol 可在室温保存 4 ~ 6 h，SHL rFIX 为 3 h，rIX-FP 最长可达 8 h，适合延迟使用或分次给药，使用更为便捷。

5.2 文献研究 纳入 11 篇适宜性相关文献（见表 2）。根据 Delphi 共识，不同谷浓度水平影响患者可参与的体育活动强度。生活质量评估数据显示[20]，使用 Haemo-QoL 量表测量，4 ~ 7 岁患儿效应量为 0.82（体现为身体功能改善和疼痛减轻），8 ~ 12 岁患儿效应量为 0.91（体现为社交参与增加和缺课率下降）；照料者的 Hemo-Sat 评分效应量为 1.05，表明治疗负担减轻，家庭关系改善。真实世界数据显示，rIX-FP 可将 ABR 从基线的 8.7 次降至 1.2 次（$P<0.01$），长期使用可使关节病变发生率下降 72%。在 152 例 4 ~ 7 岁患儿中，注射耐受性良好，未出现局部血栓事件。在 24 例重大手术中，围术期维持 FIX:C > 50% 可确保 100% 手术成功率。研究表明，rIX-FP 通过低频给药、稳定谷浓度和减少药物消耗，在提高治疗依从性的同时显著改善了患者生活质量。

6 创新性评价

从临床创新性、服务创新性、产业创新性三方面梳理证据。临床创新性方面，rIX-FP 采用白蛋白融合技术，将半衰期延长至约 102 h（是标准产品的 5 倍），实现每 7 ~ 14 d 给药 1 次，相较于标准半衰期产品（通常每周 2 ~ 3 次）减少了给药频率。服务创新性方面，rIX-FP 支持室温储存 36 个月，复溶后有效期达 8 h，提升了用药便捷性和可及性，利于家庭治疗及在冷链不完善地区使用。产业创新性方面，rIX-FP 核心技术（白蛋白融合）受多项国际专利保护。根据国家药品监督管理局药品审评中心公开数据（截至 2026 年 2 月检索），目前国内尚无采用白蛋白融合技术平台生产的凝血因子 IX 产品获批上市。若 rIX-FP 未来在中国获批，将成为国内首个该技术类别的重组人凝血因子 IX 产品［数据来源：国家药品监督管理局官网检索，截至 2026 年 2 月］。

7 经济性评价

由于 rIX-FP 尚未在中国上市，缺乏国内价格与成本数据。本研究的经济性分析主要参考纳入的 3 篇国外文献，其中 2 项研究基于欧洲三国（意大利、比利时、英国）真实世界数据的成本-效果分析[8,15]。这些研究以“自发性出血为零”作为治疗成功的评价指标，采用公开药品价格（如 PriceCentric 数据库）及患者层面的凝血因子消耗数据，估算 rIX-FP 相较于 SHL rFIX（如 nonacog alfa）的成本-效果比。结果显示，在意大利、比利时和英国，rIX-FP 相较于 nonacog alfa 每获得 1 例“零自发性出血”患者的增量治疗成本分别降低 29%、55% 和 50%[8]。此外，一项预算影响分析（其模型假设基于意大利医保支付体系及特定时间范围）表明，在 3 年期间，使用 rIX-FP 相较于 nonacog alfa 和 eftrenonacog alfa 可为医保系统节省 616.1 万欧元支出[21]。上述研究结果均基于欧洲国家的药品定价机制、医保政策和临床实践，其模型假设（如疗效成功定义、治疗周期、贴现率等）及成本参数与中国国情存在差异。因此，相关结论不可直接外推至中国医疗环境，未来需结合中国本土药品价格数据及符合卫生经济学规范的评估模型，进一步开展 rIX-FP 在中国血友病 B 患者中的经济性评价。

讨 论

本研究依据《药品临床综合评价管理指南》，从安全性、有效性、适宜性、创新性和经济性 5 个维度对 rIX-FP 治疗血友病 B 进行临床综合评价。多项研究表明，rIX-FP 在降低年化出血率、提高零出血患者比例及改善关节健康方面，相较于其他 FIX 制剂具有潜在优势[8-9,14,22-25]，且在 18 岁以下儿童患者中显示出相似疗效[19,26-28]，鉴于血友病属于罕见病，上述结果主要基于单臂研究及间接比较，仍需开展头对头随机对照试验进一步确证。同时，间接比较研究显示[16]，rIX-FP 在降低总 ABR 和提高零出血比例方面也优于延长半衰期对照药 rFIX-Fc，这可能得益于其白蛋白融合技术带来的更稳定药动学，减少了个体差异对疗效的影响。rIX-FP 在安全性方面与其他延长半衰期的重组 FIX 制剂相似，未出现高发严重不良事件。文献数据显示，明确与药物相

关的严重不良事件发生率低于4%，无药物相关死亡或严重过敏反应，抑制剂发生率极低。基于FAERS数据库的真实世界分析也表明其不良反应谱符合疾病特征，与同类产品无显著差异，未发现不可管理的安全风险，支持其临床应用。

rIX-FP有5种规格，提供灵活的剂量选择，给药间隔更长（每7～14 d给药1次），提高了患者的依从性和生活质量。同时，通过减少年化因子总消耗量和输液次数，有效降低了长期治疗成本。尽管该药尚未在国内定价，国外数据均显示其具有显著的成本效益优势[8,15]。本研究结果与HTA报告一致，进一步证实了rIX-FP在全球范围内潜在的临床价值和经济优势。

本研究首次从有效性、安全性、适宜性、经济性及创新性5个维度对rIX-FP进行了系统评价，并首次整合了包括日本在内的亚洲地区研究数据[28]，为预测该药物在中国人群中的应用潜力提供了更为全面的科学依据。本研究填补了我国在该领域的研究空白，其评价结果可为该药物未来的临床准入、合理使用及卫生政策制定提供直接且系统的参考依据。

与既往发表的综述相比，本研究具有以下创新点：① 研究视角的创新。本研究是国内首个严格依据国家《药品临床综合评价管理指南》，对rIX-FP进行“有效性-安全性-适宜性-创新性-经济性”五维系统评价的研究，突破了传统仅聚焦单一维度的局限；② 数据来源的创新。本研究首次系统整合了日本国立国会图书馆、J-STAGE、CiNII等日文数据库文献，纳入了亚洲人群的研究数据（如藤井辉久2022、长尾梓2017），为预测rIX-FP在中国人群中的应用潜力提供了更贴近种族的参考依据；③ 证据整合的创新。本研究首次将FAERS真实世界不良反应数据纳入凝血因子IX的综合评价，通过数据挖掘分析了5种产品的安全性特征，增强了安全性评价的客观性。

本研究的局限性。① 现有证据相对不足：罕见病样本量小，多数研究为单臂设计，本研究核心有效性证据主要基于自身前后对照研究。目前缺乏与SHL rFIX或EHL rFIX的头对头RCT证据，现有间接比较可能引入偏倚；② 长效重组FIX制剂上市时间较短，中国尚未上市，无法获取国内真实世界综合评价数据，当前经济性结论基于国际卫生技术评估报告（health technology assessment，HTA）报告进行外推，需待国内定价明确后补充增量分析；③ 长期安全性与特殊人群数据异质性缺失：尽管现有文献显示rIX-FP抑制物发生率极低，但纳入文献仅1篇，且随访时间有限。对于肝肾功能不全、老年患者及接受大手术高危人群，证据尚属空白。未来应开展更大规模的真实世界研究，增强循证依据，扩充长期随访数据，推动国内上市进程，并启动针对中国患者的真实世界研究和药物经济学评价，为国家医保谈判和临床用药规范提供本土化证据支持。

[参 考 文 献]

[1] BOLTON-MAGGS PH, PASI KJ. Haemophilias a and B[J]. *Lancet*, 2003, 361(9371): 1801－1809.

[2] 国家卫生健康委员会.《国家卫生健康委》关于公布第一批罕见病目录的通知[EB/OL].(2018－06－08)[2024－12－18]. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201806/393a9a37f39c4b458d6e830f40a4bb99.shtml.

[3] CROTEAU SE, WANG M, WHEELER AP. 2021 clinical trials update: Innovations in hemophilia therapy[J]. *American J Hematol*, 2021, 96(1): 128－144.

[4] 薛峰, 戴菁, 陈丽霞, 等. 中国血友病诊治报告2023[J]. 诊断学理论与实践, 2023, 22(2): 89－115.

[5] FRANCHINI M, PASCA S, MENGOLI C, *et al*. Bleeding episodes in patients with haemophilia B receiving prophylactic factor IX treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Haemophilia*, 2025, 31(2): 173－186.

[6] REZENDE SM, NEUMANN I, ANGCHAISUKSIRI P, *et al*. International Society on Thrombosis and Haemostasis clinical practice guideline for treatment of congenital hemophilia A and B based on the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology[J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(9): 2629－2652.

[7] ÁLVAREZ ROMÁN MT, BENÍTEZ O, CANARO MI, *et al*. Expert opinion paper on the treatment of hemophilia B with albutrepenonacog Alfa[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(9): 1165－1171.

[8] HERMANS C, MARINO R, LAMBERT C, *et al*. Real-world utilisation and bleed rates in patients with haemophilia B who switched to recombinant factor IX fusion protein (rIX-FP): a retrospective international analysis[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(6): 2988－2998.

[9] GIORDANO P, POLLIO B, SOTTILOTTA G, *et al*. Pattern of use and clinical outcomes with rIX-FP in pediatric/adolescent patients with haemophilia B in Italy: Results from IDEAL real-world study[J]. *Eur J Haematol*, 2024, 112(5): 765－775.

[10] COPPOLA A, RIVOLTA GF, QUINTAVALLE G, *et al*. Six-year, real-world use of prophylaxis with recombinant factor IX-albumin fusion protein (rIX-FP) in persons with hemophilia B: a single-center retrospective-prospective study[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(5): 1518.

[11] BENÍTEZ-HIDALGO O, BOSCH SCHIPS M, JUÁREZ GIMÉNEZ JC, *et al*. Benefits of rIX-FP prophylaxis in patients with Haemophilia B: real-world evidence from a Spanish reference centre[J]. *Hematology*, 2023, 28(1): 2242656.

[12] TAGLIAFERRI A, MOLINARI AC, PEYVANDI F, *et al*. IDEAL study: a real-world assessment of pattern of use and clinical outcomes with recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in patients with haemophilia B in Italy[J]. *Haemophilia*, 2023, 29(1): 135－144.

[13] OLDENBURG J, YAN SK, MARO G, *et al*. Assessing bleeding rates, related clinical impact and factor utilization in German hemophilia B patients treated with extended half-life rIX-FP compared to prior drug therapy[J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(1): 9－15.

[14] LEMONS R, WANG M, CURTIN J, *et al*. Safety and efficacy of recombinant Factor IX fusion protein (rIX-FP) in previously untreated patients with haemophilia B[J]. *Hämostaseologie*, 2023,

43(S 01): S41 - S42.
[15] COPPOLA A, PEYVANDI F, BANOV L, *et al*. Real-world experience of rIX-FP prophylaxis at dosing intervals of 14 days or more in adult patients with haemophilia B in Italy-Results from I-DEAL Part B[J]. *Haemophilia*, 2024, 30(4): 1067 - 1070.
[16] GUILLET B, YAN SK, HOOPER B, *et al*. Matching-adjusted indirect comparison of recombinant FactorIX albumin fusion protein versus recombinant FactorIX fc fusion protein for weekly prophylactic treatment of HemophiliaB[J]. *Adv Ther*, 2024, 41(2): 649 - 658.
[17] MANCUSO ME, LUBETSKY A, PAN-PETESCH B, *et al*. Long-term safety and efficacy of rIX-FP prophylaxis with extended dosing intervals up to 21 days in adults/adolescents with hemophilia B[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(5): 1065 - 1074.
[18] ZANON E, PASCA S, SIMIONI P. The sudden and unexpected appearance of inhibitors in a previously treated severe haemophilia B patient after the switch to albutrepenonacog alpha[J]. *Haemophilia*, 2018, 24(5): e372 - e375.
[19] LEMONS R, WANG M, CURTIN J, *et al*. Safety and efficacy of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in previously untreated patients with hemophilia B[J]. *TH Open*, 2024, 8(1): e155 - e163.
[20] VON MACKENSEN S, SHAH J, SEIFERT W, *et al*. Health-related quality of life in paediatric haemophilia B patients treated with rIX-FP[J]. *Haemophilia*, 2019, 25(1): 45 - 53.
[21] MORFINI M, FARRUGIA A. Pharmacokinetic and safety considerations when switching from standard to extended half-life clotting factor concentrates in hemophilia[J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(10): 883 - 892.
[22] MARTINOWITZ U, LUBETSKY A. Phase Ⅰ/Ⅱ, open-label, multicenter, safety, efficacy and PK study of a recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in subjects with hemophilia B[J]. *Thromb Res*, 2013, 131: S11 - S14.
[23] SANTAGOSTINO E, MARTINOWITZ U, LISSITCHKOV T, *et al*. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial[J]. *Blood*, 2016, 127(14): 1761 - 1769.
[24] ESCOBAR M, SANTAGOSTINO E, MANCUSO ME, *et al*. Switching patients in the age of long-acting recombinant products?[J]. *Expert Rev Hematol*, 2019, 12(sup1): 1 - 13.
[25] LAWS HJ, FUKUTAKE K, LOPEZ-FERNANDEZ MF, *et al*. Assessment of joint bleeding and target joints in patients with severe or moderately severe hemophilia B (factor IX ≤2%) receiving prophylaxis with rIX-FP in the PROLONG-9FP clinical trial program[J]. *Eur J Haematol*, 2023, 111(2): 293 - 299.
[26] KENET G, CHAMBOST H, MALE C, *et al*. Long-term safety and efficacy of recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in previously treated pediatric patients with hemophilia B: results from a phase 3b extension study[J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(4): 599 - 606.
[27] KENET G, CHAMBOST H, MALE C, *et al*. Long-acting recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in children. Results of a phase 3 trial[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 116(4): 659 - 668.
[28] 藤井輝久, 野上恵嗣, 嶋緑倫, 等. 血友病 B 患者におけるalbutrepenonacog alfaの安全性及び有効性:本邦における使用成績調査中間報告[J]. 血栓止血誌, 2022, 33(1): 60 - 68.

编辑:祁媛/接受日期:2026 - 04 - 28