Informativa farmaco: Refixia (Fattore IX)
Data redazione: 20.04.2023

<table>
<tr><td>Nome commerciale</td><td>Refixia</td></tr>
<tr><td>Principio attivo</td><td>Nonacog beta pegol (Fattore IX ricombinante)</td></tr>
<tr><td>Indicazione oggetto di valutazione</td><td>Trattamento e profilassi di episodi emorragici in pazienti da 12 anni in su affetti da emofilia B (deficit congenito di fattore IX).</td></tr>
<tr><td>Classificazione (nuova entità terapeutica, estensione delle indicazioni…)</td><td>Nuova entità terapeutica</td></tr>
<tr><td>Determina (n./data) e GU (n./data)</td><td>Determina n. 645/2022
GU Serie Generale n.219 del 19-09-2022

Determina n. 87/2023
GU Serie Generale n.50 del 28-02-2023</td></tr>
<tr><td>Ditta produttrice</td><td>Novo Nordisk A/S</td></tr>
<tr><td>ATC e descrizione</td><td>B02BD04 – Fattore IX di coagulazione</td></tr>
<tr><td>Formulazione</td><td>polvere e solvente per soluzione iniettabile ev</td></tr>
<tr><td>Dosaggio</td><td>2.000, 1.000, 500 UI</td></tr>
<tr><td>Posologia</td><td>Profilassi
40 UI/kg di peso corporeo una volta alla settimana.
Possono essere considerati aggiustamenti della dose e somministrazione ad intervalli sulla base dei livelli di FIX e della tendenza individuale dell’emorragia. I livelli minimi raggiunti con il regime di dosaggio settimanale da 40 UI/kg sono riassunti nel paragrafo 5.2.

Trattamento al bisogno
La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla sede e dalla severità dell’emorragia, vedere la Tabella 1 di guida per il dosaggio in episodi emorragici.

Tabella 1 Trattamento degli episodi emorragici con Refixia<table><tr><th>Grado dell’emorragia</th><th>Dose raccomandata di Refixia in UI/kg</th><th>Raccomandazioni per la dose</th></tr><tr><td>Emartrosi precoce, emorragia intramuscolare o del cavo orale.

Emartrosi più estesa, emorragia intramuscolare o ematoma.</td><td>40</td><td>È raccomandata una singola dose.</td></tr><tr><td>Emorragie severe o a rischio per la vita.</td><td>80</td><td>È possibile somministrare dosi aggiuntive di 40 UI/kg.</td></tr></table>
Visto RCP</td></tr>
<tr><td>Meccanismo di azione</td><td>Terapia sostitutiva per deficit congenito di fattore IX.
Refixia è un fattore IX ricombinante (rFIX) umano purificato con polietilenglicole (PEG) da 40 kDa coniugato alla proteina. Il peso molecolare medio di Refixia è di circa 98 kDa e il peso molecolare della sola frazione proteica è di 56 kDa. All’attivazione di Refixia, il peptide di attivazione comprendente la frazione di polietilenglicole da 40 kDa si separa, lasciando la molecola di fattore IX nativo attivata.
Refixia ha un’emivita prolungata rispetto al fattore IX non modificato.</td></tr>
</table>

	Visto RCP
Farmaco innovativo (ai sensi della determina n. 1535/2017)	No
Accesso al Fondo (ex art. 1, c. 403 della Legge di bilancio 2017)	No
Farmaco orfano	No
Il farmaco risulta commercializzato?	Sì
Classificazione ai fini della rimborsabilità	A
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – ematologo (RRL).
Nota AIFA	No
PT/PHT	PT/PHT
Prezzo Ex-factory (IVA esclusa)	2.000 UI, 1 fl - € 4.400,00, 1.000 UI, 1fl - € 2.200,00; 500 UI, 1 FL - € 1.100,00
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN sul prezzo ex-factory alle Strutture pubbliche e private accreditate.
Registro AIFA (specificare principali criteri di eleggibilità)	No
Codice esenzione Malattia Rara	RDG020 – Emofilia B
Il principio attivo inserito nella Legge 648/96 "Elenco principale"?	No
Il principio attivo inserito nella Legge 648/96 Elenchi "Uso consolidato"	No
Il principio attivo è già autorizzato per altre indicazioni? (verifica centri già autorizzati)	No
Sono presenti altri farmaci già autorizzati per la stessa patologia? (verifica centri già autorizzati) **Indicare estremi ultimo Decreto di autorizzazione**	Sì **Altre specialità a base di FIX ricombinante:** Nonacog alfa (Benefix) Nonacog gamma (Rixubis) Eftrenonacog alfa (Alprolix) Albutrepenonacog alfa (Idelvion)
È presente una Rete di patologia o Centri specializzati deliberati dalla regione Veneto?	Rete Malattie Rare (DGR 1522/2017)
Sono presenti requisiti specifici dei centri nel trattamento della patologia?	Trattandosi di patologia rara, i Centri prescrittori devono essere accreditati per malattia rara e devono prescrivere attraverso Piano Terapeutico Personalizzato nel Registro Malattie Rare, secondo normativa regionale.
Sono presenti Linee di indirizzo/Raccomandazioni regionali con competitor o nella medesima indicazione (parere sulla necessità di aggiornamento)?	No
Radiofarmaco? (verificare il possesso dei requisiti per la detenzione e la	No

<table>
<tr><td>somministrazione)</td><td></td></tr>
<tr><td>È necessario l'allestimento in UFA?</td><td>No</td></tr>
<tr><td>Sono previste altre modalità particolari di allestimento/ somministrazione/ conservazione?</td><td>No</td></tr>
<tr><td>Sintesi degli studi registrativi</td><td>Efficacia - Studio 3747 (pivotal): studio randomizzato, non controllato, multicentrico, in aperto, di fase 3 condotto in 74 pazienti (età ≥12 anni, di cui 76% adulti) con emofilia B congenita, moderata o severa. I pazienti potevano essere attualmente in profilassi oppure trattati al bisogno se con almeno 6 episodi emorragici negli ultimi 12 mesi o almeno 3 episodi emorragici negli ultimi 6 mesi.
I pazienti arruolati sono stati trattati con il nuovo farmaco al bisogno oppure in profilassi. I pazienti assegnati alla profilassi sono stati randomizzati a ricevere 10 UI/kg/sett o 40UI/kg/sett.
Obiettivo primario era valutare l'immunogenicità. Tra gli obiettivi secondari era compresa anche l'efficacia come trattamento degli episodi emorragici e di profilassi.
La durata dello studio è stata di 52 settimane per i bracci in profilassi e 28 settimane per quello al bisogno (on demanda)

Di seguito i principali dati di efficacia:

<table>
<tr><td>Treatment group</td><td>10 IU/kg</td><td>40 IU/kg</td><td>On demand</td></tr>
<tr><td>Number of subject</td><td>30</td><td>29</td><td>15</td></tr>
<tr><td>ABR
Median (IQR);
Mean</td><td>2.93
(0.99 ; 6.02);
4.81</td><td>1.04
(0.00 ; 4.00);
3.53</td><td>15.58
(9.56; 26.47)
16.91</td></tr>
</table>
ABR: tasso di emorragie annualizzato

Sicurezza
Considerando tutti gli studi (pivotal e studi dose-risposta), gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati rinofaringite (16,5%), infezione del tratto respiratorio superiore (11,3%), contusione (13,0%) e tosse (12,2%).
Un paziente precedentemente non trattato ha sviluppato inibitori del fattore IX.

Non esistono studi di confronto testa a testa con altri prodotti a base di Fattore IX.</td></tr>
<tr><td>Principali comparatori</td><td>Altre specialità a base di FIX ricombinante.</td></tr>
<tr><td>Place in therapy considerare le evidenze di letteratura e le indicazioni fornite dal clinico</td><td>Terapia sostitutiva Fattore IX</td></tr>
<tr><td>Stima dei pazienti in Regione Veneto
Legenda: la stima deve tenere conto del dato fornito rispettivamente dalla ditta e dal clinico, nonché delle informazioni ricavate nei database/registri nazionali/regionali, esistenti.</td><td>Nel 2022 hanno ricevuto almeno una erogazione di fattore IX ricombinante</td></tr>
<tr><td colspan="2">Indicazioni della CTRF</td></tr>
<tr><td colspan="2">Le evidenze a disposizione non permettono di stabilire differenze sostanziali di efficacia e sicurezza tra i diversi prodotti a base di Fattore IX. Pertanto, a parità di indicazione e modalità di utilizzo, la Commissione raccomanda di utilizzare sempre il prodotto a minor costo.</td></tr>
</table>