



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

Nr.
I 2021-08-05 Nr. 10- 4465

**DĖL VAISTINIO PREPARATO NONAKOGAS BETA PEGOLAS (REFIXIA)
GRUPAVIMO**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba)) išnagrinėjo UAB „Novo Nordisk Pharma“ Lietuva (toliau – Pareiškėjas) 2021-08-05 d. raštą „Dėl vaistinio preparato nonakogas beta pegolas (Refixia)“, kuriame Pareiškėjas prašo:

1. Išgrupuoti preparatą Refixia nuo kitų IX SHL faktoriaus grupės vaistų sudarant atskirą (Factor IX conc. rekombinantiniai 100 IU, injekciniai, prailginto veikimo) IX koaguliacinių faktorių i atskirą vaistinių preparatų grupę ir įtraukti Preparatą į šią grupę;

2. Teigia, jog, Preparatas negali būti grupuojamas vieną panašaus gydomojo poveikio vaistinių preparatų grupe su SHL IX faktoriais, nes:

- nesutampa veikimo trukmė - pagal šiuo metu galiojantį Grupavimo aprašą panašaus gydomojo poveikio vaistinių preparatų grupei priskiriami vaistiniai preparatai, kurių registruotos indikacijos, vartojimo būdas, veikimo mechanizmas, veikimo trukmė kompensavimo sąlygos ir gydymo schemos eiliškumas sutampa, jų gydomasis poveikis iš esmės nesiskiria ir kurie skiriami tos pačios amžiaus grupės asmenims;

- iš esmės skiriasi vaistinių preparatų gydomasis poveikis - Preparatas yra efektyvesnis mažinant kraujavimo epizodų skaičių.

Tarnyba, vadovaudamasi Panašaus gydomojo poveikio vaistinių preparatų grupių ir jų ekvivalentinių dozių jų bazinei kainai apskaičiuoti nustatymo tvarkos aprašu, patvirtintu Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2018 m. liepos 2 d. įsakymu Nr. V-755 „Dėl Panašaus gydomojo poveikio vaistinių preparatų grupių ir jų ekvivalentinių dozių jų bazinei kainai apskaičiuoti nustatymo tvarkos aprašo patvirtinimo“ 5 punktu, primena, kad siekiant nustatyti, ar vaistiniai preparatai priskiriami tai pačiai panašaus gydomojo poveikio vaistinių preparatų grupei, Tarnyba vertina: registruotas preparatų indikacijas, vartojimo būdą, veikimo mechanizmą, veikimo trukmę, kompensavimo sąlygas ir gydymo schemos eiliškumą, preparatų gydomąjį poveikį bei jų skyrimą tos pačios amžiaus grupės asmenims.

Priedas Nr. 1 Pagrindinių Refixia klinikinių tyrimų publikacijų sąrašas.

Study Type	Study name	Reference
Non-clinical pharmacology	-	Østergaard H, et al. Blood 2011;118:2333-41 Sternebring O, et al. Eur J Pharm Sci 2016;92:163-72
Phase 1	paradigm 1	Negrier C, et al. Blood 2011;118:2695-701
Phase 3 pivotal adults/adolescents	paradigm 2	Collins PW, et al. Blood 2014;124:3880-6
Phase 3 extension adults/adolescents	paradigm 4	Young G, et al. Thromb Res 2016;141:69-76
Post-hoc target joint analyses	paradigm 2 & 4	Negrier C, et al. Haemophilia 2016;22:507-13
Phase 3 surgery	paradigm 3	Escobar M, et al. Haemophilia 2017;23:67-76
Phase 3 paediatric PTPs	paradigm 5	Carcao M, et al. J Thromb Haemost 2016;14:1521-9
Post-hoc PK analysis	paradigm 2 & 5	Tiede A, et al. Haemophilia 2017;23:547-55
Phase 3 HRQoL adults/adolescents	paradigm 2 & 4	Chowdary P, et al. Haemophilia 2016;22:e267-74
Phase 3 HRQoL children	paradigm 5	Carcao M, et al. Haemophilia 2017;23:e222-e224
Phase 1 PK crossover trial vs. rFIXFc	Paradigm 7	Escuriola Ettingshausen C, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2019;3(2):268- 276
Pooled efficacy	pooled data from the paradigm trials	Oldenburg J, et al. Haemophilia 2018;24:911-920
Comparative PK Modeling vs rFIXFc	Population PK Modeling of paradigm 7	Simpson M, et al. Journal of Blood Medicine 2019;10 391-398
Pooled PEG plasma exposure analysis	paradigm 2, 4 & 5 PEG plasma exposure data	Sternebring O, et al. BioDrugs volume 33, pages673-681(2019)
Phase 3: 5-year follow up (long-term safety)	paradigm 5	Carcao M, et al. Thromb Haemost. 2020; 120(5):737-746
Phase 3: safety and efficacy of in PUPs	paradigm 6	Chan et al. Res Pract Thromb Haemost. 2020; 00:1-13

- Østergaard H, et al. *Blood* 2011; Prolonged half-life and preserved enzymatic properties of factor IX selectively PEGylated on native N-glycans in the activation peptide- nepapildo klinikinio veiksmingumo žinių apie N9-GP, kadangi nurodoma tik farmakokinetinės vaisto savybės. Tokia informacija išgrupavimui neaktuali.
- Sternebring O, et al. *Eur J Pharm Sci* 2016; Pharmacokinetics, tissue distribution, excretion, and metabolite profiling of PEGylated rFIX (nonacog beta pegol, N9-GP) in rats - nepapildo klinikinio veiksmingumo žinių apie N, kadangi nurodoma tik farmakokinetinės vaisto savybės. Tokia informacija išgrupavimui neaktuali.
- Negrier C, et al. *Blood* 2011; Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia – šiame klinikiniame tyrime buvo lygintas kraujavimo dažnis, skiriant nonakogo beta pegolo profilaktines ir gydomasias dozes, bet ne skirtingus preparatus. Tokia informacija išgrupavimui neaktuali.
- Collins PW et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in haemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*. 2014;124(26):3880-3888 – šiame

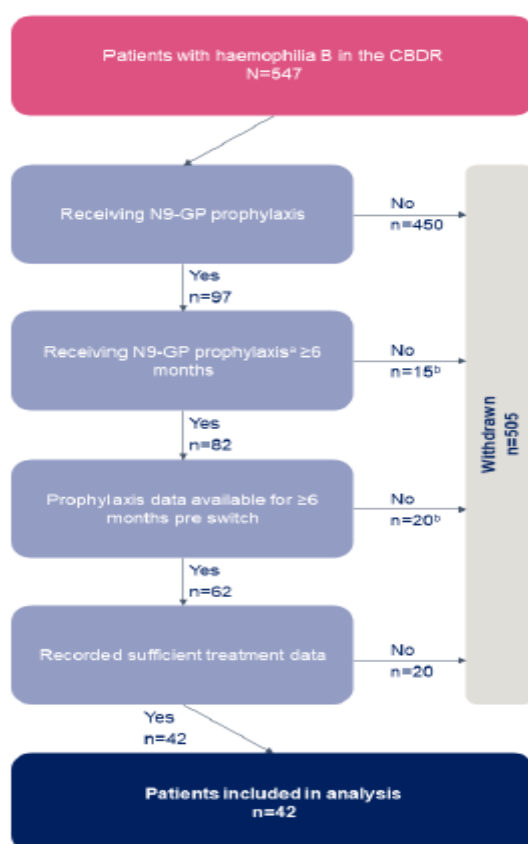
klinikiniame tyrime buvo lygintas kraujavimo dažnis skiriant nonakogo beta pegolo profilaktines ir gydomasias dozes. Tokia informacija išgrupavimui neaktuali.

- Young G, et al. *Thromb Res* 2016; Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigm™4) - klinikiniame tyrime rašoma apie kraujavimo dažnio sumažinama tačiau nėra lyginama su kitais vaistais. Tokia informacija išgrupavimui neaktuali.
- Negrier C, et al. *Haemophilia* 2016; Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX (nonacog beta pegol) in haemophilia B: assessment of target joints in multinational phase 3 clinical trials - šioje publikacijoje nėra lyginama su kitais vaistais. Pateikiama N9-PG profilaktikos nuo kraujavimo dozuotės rekomendacijos. Tokia informacija išgrupavimui neaktuali.
- Escobar M, et al. *Haemophilia* 2017; Low-factor consumption for major surgery in haemophilia B with long-acting recombinant glycoPEGylated factor IX - šioje publikacijoje rašoma apie maža N9-PG faktoriaus suvartojimą didelės chirurginės intervencijos metus, tačiau nėra lyginama su kitais vaistais.
- Carcao M, et al. *J Thromb Haemost* 2016; Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial - šioje publikacijoje rašoma apie preparato N9-PG saugumą ir veiksmingumą jaunesniems nei 12 metų berniukams, tačiau nėra lyginama su kitais vaistais.
- Tiede A, et al. *Haemophilia* 2017; 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 – atlikta pacientų, sergančių hemofilija B, anksčiau negydytų IX krešėjimo faktoriumi, duomenų farmakokinetinė analizė, remiantis prielaida, jog farmakokinetiniai parametrai koreliuos su kraujavimo dažniu. Šiame tyrime visi pacientai buvo gydyti Refixia, nėra palyginamųjų grupių.
- Chowdary P, et al. *Haemophilia* 2016; Improvement in health-related quality of life in patients with haemophilia B treated with nonacog beta pegol, a new extended half-life recombinant FIX product - šiame klinikiniame tyrime rašoma apie HRQoL (angl. Health-related quality of life), kuris svarbus farmokoekonominiam vertinimui, bet ne klinikiniam. Tokia informacija išgrupavimui nėra aktuali.
- Carcao M, et al. *Haemophilia* 2017; Insight into health-related quality of life of young children with haemophilia B treated with long-acting nonacog beta pegol recombinant factor IX - šiame klinikiniame tyrime rašoma apie QALY (angl. *quality adjusted life years*), kuris svarbus farmokoekonominiam vertinimui, bet ne klinikiniam. Tokia informacija išgrupavimui nėra aktuali.
- Oldenburg J, et al. *Haemophilia* 2018; 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 - šiame klinikiniame tyrime buvo lygintas kraujavimo dažnis, skiriant nonakogo beta pegolo profilaktines dozes, bet ne skirtingus preparatus. Tokia informacija išgrupavimui neaktuali.
- Simpson M, et al. *Journal of Blood Medicine* 2019: 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 - šiame klinikiniame tyrime buvo tirtos farmakokinetinės N9-GP savybės, bet ne skirtingi preparatai. Tokia informacija išgrupavimui neaktuali.
- Sternebring O, et al. *BioDrugs* volume 33, pages 673–681(2019) - Steady-State Plasma Concentrations of Polyethylene Glycol (PEG) are Reached in Children and Adults During

Once-Weekly Prophylactic Treatment with Nonacog Beta Pegol (N9-GP) - šiame klinikiniam tyrimo buvo tirtos N9-GP kraujavimo mažinimo dažnis, bet ne su skirtingais preparatais. Tokia informacija išgrupavimui neaktuali.

- Carcao M, et al. *Thromb Haemost.* 2020; Long-Term Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) Administered for at Least 5 Years in Previously Treated Children with Hemophilia B - klinikiniam tyrimo rašoma apie kraujavimo dažnio sumažinimą tačiau nėra lyginama su kitais vaistais. Tokia informacija išgrupavimui neaktuali.
- Chan et al. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020; Nonacog beta pegol (N9-GP) in hemophilia B: First report on safety and efficacy in previously untreated and minimally treated patients - šiame klinikiniam tyrimo dalyvavo vaikai sergantys hemofilija B, prieš tai negydyti arba gydyti minimaliai profilaktinėmis FIX dozėmis. Nepateikiamas lyginimas su kitais vaistais. Tokia informacija išgrupavimui neaktuali.

Refixia efektyvumo prieš kitus SHL IX faktoriaus grupės vaistus įrodymui Pareiškėjas pateikė Kanadoje atlikto daugiacentrinio retrospektyvinio tyrimo (*D. Matino et al. A Canadian multi-center, retrospective study comparing outcomes for adults with hemophilia B switching to nonacog beta pegol in a real-world setting*) duomenis remdamasis Kanados kraujo ligų registru (CBDR). Duomenys buvo įtraukti iš 24 -ių centrų, 2 metus trukusio stebėjimo. CBDR (Kanados kraujo ligų registro) duomenys apėmė vyriškos lyties pacientus (amžiaus vidurkis 42, imtis 7–72 metų amžiaus) sergančius hemofilija B ir gavusius profilaktines N9-GP dozes ilgesniu nei ≥ 6 mėnesių laikotarpiu. Į tyrimą įtraukti pacientai (n=42), kurių hemofilijos B ligos forma buvo sunki (62 proc.), vidutinė (36 proc.), lengva (2 proc.). 62 proc. pacientų anksčiau vartojo rekombinantį IX Faktorių kartu su Fc baltymu (rFIXFc), 38 proc. prieš tyrimą vartojo SHL (standartinio pusperiodžio) rekombinantinį IX Faktorių (rFIX). Pacientų pasiskirstymas tyrimo pateikiamas Lentelėje Nr. 2



CBDR, Canadian Bleeding Disorders Registry; N9-GP, nonacog beta pegol.

Lentelė Nr. 2. Tyrimo imtis.

2 lentelėje pateikiama į analizę įtrauktų pacientų imties pasiskirstymas (angl. *Flow chart*). Atkreipiamas dėmesys, jog į galutinę studiją ir duomenų analizę įtraukti tik 42 pacientai. Tokia įtrauktų pacientų imtis yra maža, todėl kyla abejonų dėl svarių klinikinio efektyvumo įrodymų prieš kitus FIX grupės vaistus. Taip pat kadangi tyrimas buvo retrospektyvinis didėja šališkumų rizika.

Pacientų gydymo ir sekimo mediana buvo 2,34 metų, per kuriuos N9-GP profilaktikos metu, buvo nustatyti 232 kraujavimo epizodai 30-iai pacientų (71 proc.), o 12 pacientų (29 proc.) gavusių šį vaistą neturėjo kraujavimo epizodų.

Metinė kraujavimo dažnio mediana vartojantiems Refixia (N9-GP) buvo 0,73 tiems, kurie prieš tai vartojo rFIXFc (prieš N9-GP vartojimą metinė kraujavimo dažnio mediana buvo 1,44). Metinė kraujavimo dažnio mediana vartojusiems N9-GP buvo 2,10, kurie prieš tai vartojo SHL rFIX (prieš N9-GP vartojimą metinė kraujavimo dažnio mediana buvo 6,06). Retrospektyvinio tyrimo tikslas buvo įrodyti, jog *nonakogas beta pegolas (Refixia)* yra pranašesnis prieš kitus SHL FIX vaistus. Pagrindiniai argumentai buvo preparato gydomasis poveikis – mažinantis metinio kraujavimo dažnį, retesnės profilaktinės injekcijos, mažesnis metinis FIX dozės suvartojimas. Rezultatai pateikiami lentelėje Nr.3

	From SHL rFIX to N9-GP		From rFIXFc to N9-GP		Previous total N = 42	N9-GP total N = 42
	SHL n = 16	N9-GP n = 16	rFIXFc n = 26	N9-GP n = 26		
Median (IQR) ABR						
Total	6.06 (0.83–9.80)	2.10 (0.51–4.29)	1.44 (0.40–2.95)	0.73 (0.00–1.78)	1.83 (0.43–6.30)	0.94 (0.00–2.68)
Spontaneous	2.52 (0.00–5.89)	0.79 (0.00–2.13)	0.00 (0.00–1.92)	0.00 (0.00–1.45)	0.46 (0.00–3.68)	0.40 (0.00–1.67)
Joint	5.10 (0.33–9.80)	1.27 (0.00–3.87)	0.90 (0.00–2.49)	0.40 (0.00–1.77)	1.25 (0.00–5.49)	0.48 (0.00–2.13)
Mean (95% CI) ABR						
Total	7.18 (2.87–11.48)	3.13 (1.30–4.97)	3.40 (0.49–6.31)	2.19 (0.62–3.76)	4.84 (2.44–7.23)	2.55 (1.39–3.71)
Spontaneous	4.47 (0.99–7.94)	2.03 (0.46–3.59)	2.22 (-0.42–4.85)	1.11 (0.15–2.06)	3.07 (1.04–5.11)	1.46 (0.65–2.27)
Joint	5.46 (2.71–8.21)	2.61 (0.82–4.40)	3.01 (0.09–5.93)	1.62 (0.41–2.83)	3.94 (1.90–5.99)	2.00 (1.02–2.98)
Analyzed treatment period per patient, years						
Mean (SD)	1.56 (0.62)	1.77 (0.92)	1.48 (0.72)	2.16 (0.67)	1.51 (0.67)	2.01 (0.79)
Median (range)	1.39 (1.09–1.91)	2.02 (0.88–2.54)	1.35 (1.0–2.06)	2.42 (1.82–2.70)	1.35 (1.04–2.06)	2.34 (1.48–2.70)
Number of patients with bleeds, n (%)	13 (81.25)	12 (75.00)	20 (76.92)	18 (69.23)	33 (78.57)	30 (71.43)
Number of bleeds, n (%)						

N9-GP RWE in Canada (2-year data)

Total	149	102	100	130	249	232
Spontaneous	86 (57.72)	64 (62.75)	66 (66.00)	67 (51.54)	152 (61.04)	131 (56.47)
Traumatic	56 (37.58)	33 (32.35)	28 (28.00)	48 (36.92)	84 (33.73)	81 (34.91)
Joint bleeds	122 (81.88)	88 (86.27)	84 (84.00)	98 (75.38)	206 (82.73)	186 (80.17)
Target joint bleeds	28 (18.79)	20 (19.61)	34 (34.00)	24 (18.46)	62 (24.90)	44 (18.97)
Number of bleeds treated with one infusion only, n (%)	109 (73.15)	92 (90.20)	71 (72.45)	91 (71.09)	180 (72.87)	183 (79.57)
Number of infusions required to treat a bleed						
Mean (SD)	1.99 (3.08)	1.25 (0.97)	1.59 (1.36)	1.44 (1.02)	1.83 (2.53)	1.36 (1.00)
Median (range)	1.00 (1.00–27.00)	1.00 (1.00–7.00)	1.00 (1.00–7.00)	1.00 (1.00–9.00)	1.00 (1.00–27.00)	1.00 (1.00–9.00)

ABR, annualized bleeding rate; IQR, interquartile range; N9-GP, nonacog beta pegol; rFIXFc, recombinant factor IX-Fc fusion protein; SD, standard deviation; SHL, standard half-life.

Lentelė Nr. 3. Tyrimo rezultatai

3 lentelė – nurodanti kraujavimo dažnį, tačiau nėra atlikta statistinio palyginimo tarp grupių, todėl nėra galimybės spręsti apie klinikinį veiksmingumą ar pranašumą.

Išvada:

Tarnyba įvertinusi pateiktus duomenis, sutinka, jog veikimo trukmė IX koaguliacinių faktorių gali skirtis, tačiau veikimo trukmė vaisto efektyvumo negali apspręsti. Veikimo trukmė daro įtaką tik injekcijų dažnio skaičiui, bet ne terapiniam poveikiui.

Dėl Refixia gydomojo poveikio - pateikti duomenys dėl Refixia efektyvumo buvo mažos pacientų imties, retrospektyviniai, be statistinio palyginimo tarpusavy, kas sudaro didelę šališkumą riziką bei neįrodo klinikinio efektyvumo. Atsižvelgiant į šiuos argumentus, turimų duomenų neapibrėžtumus, IX krešėjimo faktoriaus grupės vaistiniai preparatai lieka priskirti panašaus gydomojo poveikio vaistinių preparatų grupei.

Viršininkas

Gytis Andrulionis