

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Rekombinantes Fusionsprotein aus  
Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin – rIX-FP  
(IDELVION<sup>®</sup>)*

CSL Behring GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.05.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene FIX-Produkte.....	9
Tabelle 2-4: In Deutschland zugelassene weitere Arzneimittel mit eingeschränkter Zulassung für Hämophilie B .....	11
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schematische Übersicht der Blutgerinnungskaskade .....	7
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Fusionsproteins und dessen Aktivierung .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
FVa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor V
FVIIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor VII
FVIIIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor VIII
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX
FIXa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor IX
FXa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor X
FXIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor XI
FXIII	Blutgerinnungsfaktor XIII
FXIIIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor XIII
PZN	Pharmazentralnummer
rFIX	rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX
TF	Gewebefaktor (Tissue Factor)

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Rekombinantes Fusionsprotein aus Blutgerinnungsfaktor IX und Albumin – rIX-FP (internationaler Freiname: Albutrepenonacog alfa)</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>IDELVION®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>B02B D04</b>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

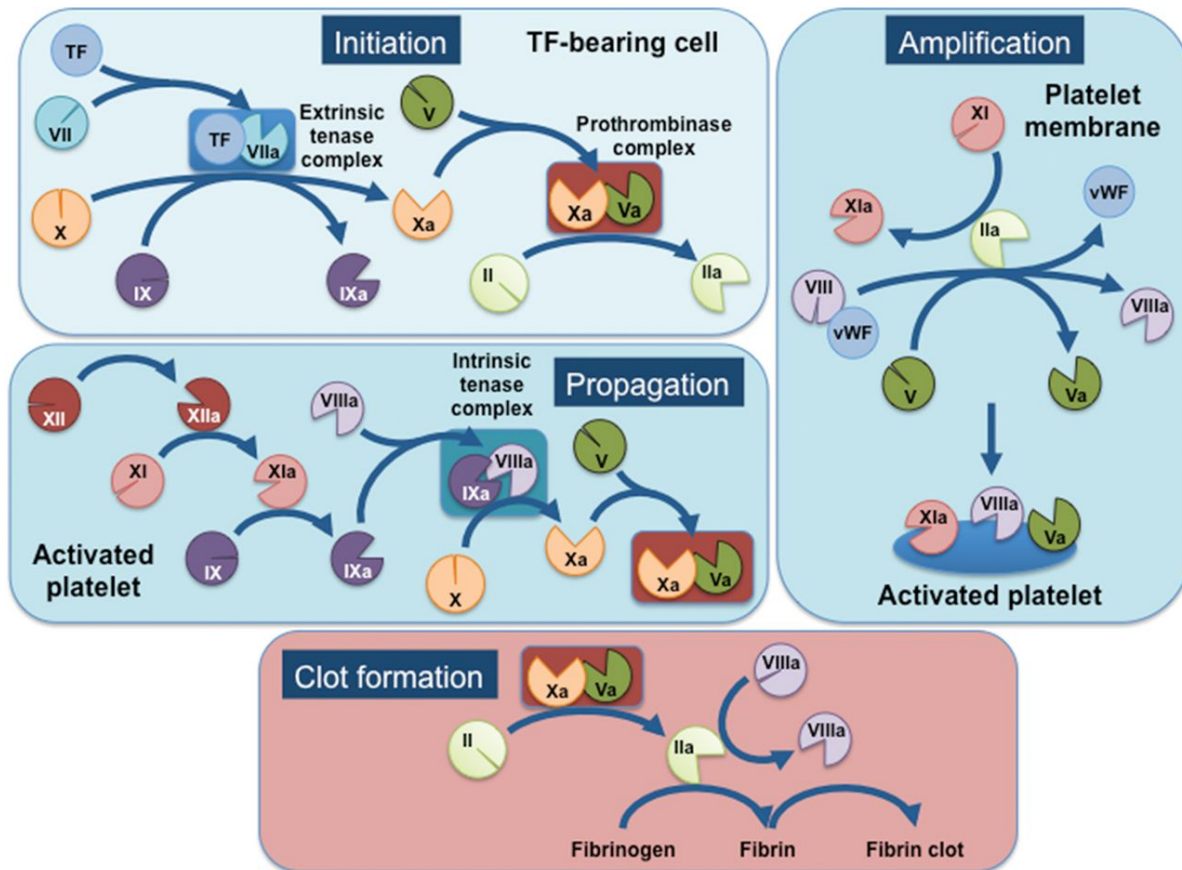
Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11551855	EU/1/16/1095/001	100 I.E./ml	250 I.E.
11551861	EU/1/16/1095/002	200 I.E./ml	500 I.E.
11551878	EU/1/16/1095/003	400 I.E./ml	1.000 I.E.
11551884	EU/1/16/1095/004	400 I.E./ml	2.000 I.E.

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Albutrepenonacog alfa (IDELVION<sup>®</sup>) gehört zur Wirkstoffgruppe der Antihämorrhagika und ersetzt fehlenden Blutgerinnungsfaktor IX (FIX) in Patienten, die unter Hämophilie B (angeborener FIX-Mangel) leiden.

FIX ist wesentlicher Bestandteil der Blutgerinnungskaskade, an deren Endstrecke die Bildung von Thrombin (aktivierter Faktor II) steht, welches für die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin sowie für die Stabilisierung des hierdurch entstehenden Fibringerinnsels durch Aktivierung von Blutgerinnungsfaktor XIII (FXIII) verantwortlich ist. Eine schematische Übersicht der Blutgerinnungskaskade ist in Abbildung 1 dargestellt.



Quelle: Spronk et al. (2014)

Abbildung 1: Schematische Übersicht der Blutgerinnungskaskade

(aufgeteilt nach Initiations-, Amplifikations-, Propagations- und Gerinnselbildungs-Phase; Blutgerinnungsfaktoren sind mit römischen Zahlen angegeben, die aktivierte Form ist jeweils mit einem kleinen „a“ versehen; TF: Gewebefaktor (Tissue Factor); vWF: von-Willebrand-Faktor)

Die physiologische Initiierung der Blutgerinnungskaskade erfolgt bei Auftreten einer Gefäßverletzung. Hierdurch kommt es zunächst nur zur Bildung geringer Mengen von Thrombin. Das in dieser Initiationsphase gebildete Thrombin setzt nachfolgend die Phasen der sogenannten Amplifikation und Propagation in Gang, die zur Bildung einer ausreichenden Menge Thrombin führen. FIX wird während der Initiationsphase durch den aktivierten Blutgerinnungsfaktor VII (FVIIa)/Gewebefaktor (Tissue Factor, TF)-Komplex und während der Propagation durch den aktivierten Blutgerinnungsfaktor XI (FXIa) aktiviert. Der aktivierte FIX (FIXa), eine Serinprotease, bildet zusammen mit aktiviertem Blutgerinnungsfaktor VIII (FVIIIa), Phospholipiden und Calcium den sogenannten Tenase-Komplex, an dem Blutgerinnungsfaktor X aktiviert wird. Der aktivierte Blutgerinnungsfaktor X (FXa) bildet mit aktiviertem Blutgerinnungsfaktor V (FVa), Calciumionen und Phospholipiden den Prothrombinase-Komplex, der Prothrombin (Blutgerinnungsfaktor II) zu Thrombin aktiviert. Thrombin spaltet nun Fibrinogen in Fibrinmonomere, welche zu einem unlöslichen Fibringerinnsel polymerisieren. Durch den ebenfalls mittels Thrombin aktivierten FXIII (FXIIIa) wird das Fibringerinnsel durch

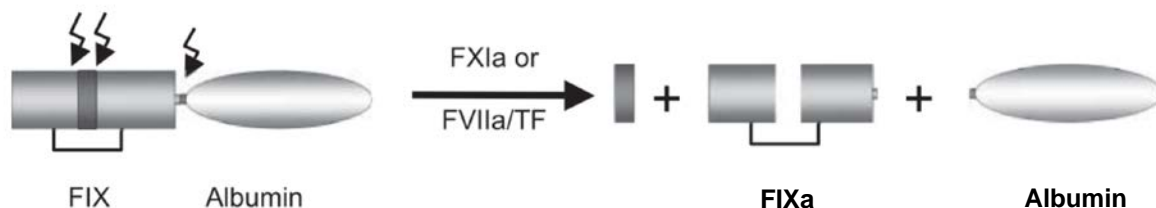


Quervernetzung stabilisiert und verschließt gemeinsam mit Thrombozyten die verletzte Gefäßwand.

Bei der X-chromosomal vererbten Hämophilie B handelt es sich um eine Blutgerinnungsstörung, die durch einen Mangel an FIX verursacht wird. Die Therapie erfolgt durch die intravenöse Substitution von FIX. Ziel der Therapie ist die Verhütung und Behandlung von Blutungen und deren Komplikationen und Folgeschäden. Die Erhaltung der Gelenkfunktion sei in diesem Zusammenhang explizit genannt. Auch psychologische Faktoren wie die gewohnte Lebensqualität und ein normales soziales Leben sollen ermöglicht werden (Srivastava et al., 2013; Bundesärztekammer, 2014).

Albutrepenonacog alfa (IDELVION<sup>®</sup>) ist ein rekombinantes Fusionsprotein aus rekombinatem FIX und rekombinatem Albumin, welches durch die genetische Fusion von humanem rekombinatem FIX (rFIX) und humanem rekombinatem Albumin hergestellt wird. Albumin und rFIX sind über eine spaltbare Linker-Sequenz verbunden. Die Linker-Sequenz leitet sich vom Aktivierungspeptid in natürlichem FIX ab und enthält eine Schnittstelle, die jener im Aktivierungspeptid des FIX-Propeptids entspricht.

Nach Infusion bleibt Albutrepenonacog alfa im Blutkreislauf intakt, bis es aktiviert wird. Dementsprechend wird FIX nur dann aktiviert und freigesetzt, wenn er für die Blutgerinnung in Folge einer Gefäßverletzung benötigt wird. Bei Aktivierung (entweder durch FVIIa in Anwesenheit von TF oder durch FXIa) wird sowohl das FIX-Aktivierungspeptid geschnitten als auch Albumin simultan abgespalten (Abbildung 2). Der dabei entstehende FIXa unterscheidet sich vom endogenen FIXa lediglich durch ein kurzes Linker-Fragment am C-Terminus, wobei jedoch die ursprüngliche Funktion des Gerinnungsfaktors im Fusionsprotein beibehalten wird. Der Wirkmechanismus entspricht dem des physiologisch im menschlichen Körper gebildeten aktivierten FIX.



Quelle: modifiziert nach Metzner et al. (2009)

Abbildung 2: Schematische Darstellung des Fusionsproteins und dessen Aktivierung

Die Aktivierung des Fusionsproteins führt zu dessen Spaltung in Albumin und FIXa, welches sich vom endogenen FIXa nur durch ein kurzes Linker-Fragment am C-Terminus unterscheidet.

(Blutgerinnungsfaktoren (F) sind mit römischen Zahlen angegeben, die aktivierte Form ist jeweils mit einem kleinen „a“ versehen; TF: Gewebefaktor (Tissue Factor)).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

**Blutgerinnungsfaktor IX-Produkte**

Neben Albutrepenonacog alfa (IDELVION<sup>®</sup>) sind für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B derzeit sieben plasmatische und zwei rekombinante FIX-Produkte in Deutschland zugelassen (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene FIX-Produkte

<b>Rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX-Produkte</b>	<b>Langwirksame Blutgerinnungsfaktor IX-Produkte</b>	<b>Plasmatische Blutgerinnungsfaktor IX-Produkte</b>
Rixubis (Nonacog gamma) BeneFIX (Nonacog alfa)	IDELVION <sup>®</sup> (Albutrepenonacog alfa)	AlphaNine Berinin P Betafact Haemonine Immunine Mononine Octanine

Alle zugelassenen FIX-Produkte weisen denselben Wirkmechanismus auf; sie ersetzen den fehlenden FIX (Substitutionstherapie). FIX-Produkte werden entweder aus menschlichem Blutplasma gewonnen oder rekombinant hergestellt. Neben Albutrepenonacog alfa sind Nonacog alfa und Nonacog gamma die einzigen in Deutschland zugelassenen rekombinanten FIX-Produkte zur Behandlung der Hämophilie B. Albutrepenonacog alfa unterscheidet sich strukturell von den anderen zugelassenen rekombinanten FIX-Produkten durch die genetische Fusion mit Albumin.

Generell weisen die bisher verfügbaren FIX-Produkte eine Halbwertszeit von etwa 20 Stunden auf, wodurch häufige Injektionen erforderlich sind, um den FIX-Spiegel im Blutplasma adäquat zur Vermeidung von Blutungen zu erhöhen. So müssen, mit Ausnahme von Albutrepenonacog alfa, für die Prophylaxe von Blutungen alle derzeit zugelassenen FIX-Produkte alle drei bis vier Tage verabreicht werden, um den FIX-Spiegel im Blutplasma über 1% Aktivität zu halten (LFB-Biomedicaments; Grifols, 2014; Octapharma, 2014; Baxalta, 2015a; Baxalta, 2015b; Biotest, 2015; CSL Behring, 2015a; CSL Behring, 2015b; Pfizer, 2015). Vor allem bei Kindern ist der venöse Zugang oftmals schwierig, häufig sind alternative Venenzugänge wie zentrale Venenkatheter oder arteriovenöse Fisteln notwendig (Van Dijk et al., 2004; Valentino et al., 2011; Knobe und Berntorp, 2012). Es ist daher anzunehmen, dass sich häufige Injektionen negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirken (Berntorp, 2009; Bauer, 2015).

Es besteht demnach ein erheblicher medizinischer Bedarf an langwirksamen Therapieoptionen, die längere Dosierungsintervalle ermöglichen; dieser Bedarf kann durch Albutrepenonacog alfa gedeckt werden. Durch die genetische Fusion des kurzlebigen FIX mit einem zweiten Protein, das eine deutlich längere Verweildauer im Blutkreislauf aufweist, kann die Verweildauer von FIX im Blut verlängert werden. Als Trägerprotein wurde für die Entwicklung von Albutrepenonacog alfa Albumin mit einer natürlichen Halbwertszeit von etwa 20 Tagen gewählt. Albumin unterliegt einem pH-abhängigen Recycling-Prozess, welcher durch Bindung an den neonatalen Fc-Rezeptor ermöglicht wird. Der lysosomale Abbau des Albumins wird durch diese Bindung vermieden, das Albumin wird erneut in den Blutkreislauf gebracht, bleibt dabei funktionell erhalten und verlängert somit seine Halbwertszeit (Challa et al., 2014; Sand et al., 2014). Rekombinantes Albumin besitzt ein gutes Verträglichkeitsprofil und hat ein geringes Potenzial für immunogene Reaktionen (Strohl, 2015). Durch die Fusion von FIX mit Albumin wird die Verweildauer im Vergleich zu anderen FIX-Produkten etwa um das 5-fache verlängert (Santagostino et al., 2012). Hierdurch wird der FIX-Plasmaspiegel länger hoch gehalten, wodurch längere Dosierungsintervalle von bis zu 14 Tagen ermöglicht werden. Dem Patienten werden dadurch einige der mit anderen FIX-Produkten einhergehenden häufigen Injektionen erspart, was sich wiederum positiv auf die Lebensqualität der Patienten auswirken könnte. Zusätzlich kann aufgrund der reduzierten Applikationsfrequenz von einer Reduktion injektionsbedingter Komplikationen ausgegangen werden, was möglicherweise zu einer Verbesserung der Therapietreue führen könnte (Pipe, 2012; Miguelino und Powell, 2014).

Eine mögliche schwere Komplikation der Behandlung mit FIX-Produkten ist die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern, sogenannten Hemmkörpern, gegen FIX. Etwa 5-10% der Patienten mit schwerer Hämophilie B sind davon betroffen. Hemmkörper treten vornehmlich zu Beginn der Therapie mit FIX auf und führen zur Inaktivierung von FIX. Hierdurch wird die Blutstillung erschwert und es werden besondere Behandlungsstrategien erforderlich (Fischer et al., 2015). Im klinischen Entwicklungsprogramm von Albutrepenonacog alfa entwickelte keiner der Patienten die vorher bereits mit Faktor IX-haltigen Produkten behandelt wurden Hemmkörper gegen FIX.

### **Weitere Arzneimittel zur Behandlung der Hämophilie B**

Neben den bereits aufgeführten FIX-Produkten sind für die Behandlung der Hämophilie B weitere Arzneimittel zugelassen, die jedoch nur eingeschränkt im Anwendungsgebiet von Albutrepenonacog alfa (IDELVION<sup>®</sup>) zugelassen sind. Hierzu gehören zum einen Produkte die lediglich zur Behandlung von Blutungen und peri-operativen Prophylaxe eingesetzt werden dürfen, sofern kein Einzelfaktorkonzentrat zur Verfügung steht Beriplex, Cofact, Prothromplex. Zum anderen gehören hierzu Produkte, die nur zur Behandlung von Patienten mit FIX-Hemmkörpern eingesetzt werden dürfen (FEIBA NF) oder Produkte die bei Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen indiziert sind (NovoSeven). Eine Übersicht dieser Arzneimittel und deren Indikation ist in Tabelle 2-4 zusammengefasst.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: In Deutschland zugelassene weitere Arzneimittel mit eingeschränkter Zulassung für Hämophilie B

Produkt	Bestandteile	Anwendungsgebiete
Beriplex (CSL Behring, 2015c) Cofact (Biotest, 2008) Prothromplex NF (Baxalta, 2015c)	FII, FVII, FIX, FX, Protein C, Protein S	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei einem erworbenen Mangel an Prothrombinkomplex-Faktoren, wie zum Beispiel ein durch die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten verursachter Mangelzustand oder eine Überdosierung von Vitamin-K-Antagonisten, wenn eine schnelle Korrektur des Mangels erforderlich ist.</li> <li>- Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei einem angeborenen Mangel eines Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktors, sofern keine Einzelfaktorkonzentrate zur Verfügung stehen.</li> </ul>
FEIBA NF (Baxalta, 2015d)	mit FVIII-Inhibitor- Bypassing-Aktivität angereichtes Humanplasma Protein	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Inhibitor</li> <li>- Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie B-Patienten mit FIX-Inhibitor</li> <li>- Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Nicht-Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI.</li> </ul>
NovoSeven (Novo Nordisk, 2013)	FVIIa	<p>NovoSeven wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei folgenden Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX &gt;5 Bethesda-Einheiten (BE)</li> <li>- bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist</li> <li>- bei Patienten mit erworbener Hämophilie</li> <li>- bei Patienten mit angeborenem Faktor VII-Mangel</li> <li>- bei Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann mit Antikörpern gegen Glykoprotein IIb/IIIa und/oder HLA und mit früherem oder aktuellem Refraktärzustand auf Transfusion von Thrombozytenkonzentraten.</li> </ul>
Blutgerinnungsfaktoren (F) sind mit römischen Zahlen angegeben, die aktivierte Form ist jeweils mit einem kleinen „a“ versehen.		

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel). IDELVION <sup>®</sup> kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	ja	11.05.2016	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-5 entstammen der Fachinformation von IDELVION<sup>®</sup> (CSL Behring, 2016).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Beschreibung des Wirkmechanismus der zugelassenen Therapieoptionen wurden die jeweiligen Fachinformationen sowie weiterführende Publikationen herangezogen. Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden der Fachinformation von Albutreponacog alfa (IDELVION®) entnommen.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Bauer, K. A. 2015. Current challenges in the management of hemophilia. *The American journal of managed care*, 21, S112-22.
- [2] Baxalta. 2015a. Fachinformation Immuline. Stand Mai 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [3] Baxalta. 2015b. Fachinformation Rixubis. Stand Mai 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [4] Baxalta. 2015c. Fachinformation Prothromplex NF. Stand Mai 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [5] Baxalta. 2015d. Fachinformation FEIBA NF. Stand Mai 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 09.03.2016].

- [6] Berntorp, E. 2009. Joint outcomes in patients with haemophilia: the importance of adherence to preventive regimens. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 15, 1219-27.
- [7] Biotest. 2008. Fachinformation Cofact. Stand Februar 2008. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [8] Biotest. 2015. Fachinformation Haemonine. Stand Mai 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [9] Bundesärztekammer. 2014. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Verfügbar: [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/QLL\\_Haemotherapie\\_2014.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf).
- [10] Challa, D. K., Velmurugan, R., Ober, R. J., et al. 2014. FcRn: from molecular interactions to regulation of IgG pharmacokinetics and functions. *Current topics in microbiology and immunology*, 382, 249-72.
- [11] CSL Behring. 2015a. Fachinformation Berinin. Stand April 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [12] CSL Behring. 2015b. Fachinformation Mononine. Stand September 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [13] CSL Behring. 2015c. Fachinformation Beriplex. Stand April 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [14] CSL Behring. 2016. Fachinformation Idelvion. Stand März 2016. [Aufgerufen am 17.05.2016].
- [15] Fischer, K., Lassila, R., Peyvandi, F., et al. 2015. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thrombosis and haemostasis*, 113, 968-75.
- [16] Grifols. 2014. Fachinformation AlphaNine. Stand August 2014. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [17] Knobe, K. & Berntorp, E. 2012. New treatments in hemophilia: insights for the clinician. *Therapeutic advances in hematology*, 3, 165-75.
- [18] LFB-Biomedicaments. Fachinformation Betafact. Verfügbar: <http://portal.dimdi.de/amispb/doc/pei/Web/2601680-spcde-20100101.pdf> [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [19] Metzner, H. J., Weimer, T., Kronthaler, U., et al. 2009. Genetic fusion to albumin improves the pharmacokinetic properties of factor IX. *Thrombosis and haemostasis*, 102, 634-44.
- [20] Miguelino, M. G. & Powell, J. S. 2014. Clinical utility and patient perspectives on the use of extended half-life rFIXFc in the management of hemophilia B. *Patient preference and adherence*, 8, 1073-83.
- [21] Novo Nordisk. 2013. Fachinformation NovoSeven. Stand Dezember 2013. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [22] Octapharma. 2014. Fachinformation Octanine. Stand November 2014. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [23] Pfizer. 2015. Fachinformation BeneFIX. Stand Oktober 2015. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 09.03.2016].
- [24] Pipe, S. W. 2012. The hope and reality of long-acting hemophilia products. *American journal of hematology*, 87 Suppl 1, S33-9.

- [25] Sand, K. M., Bern, M., Nilsen, J., et al. 2014. Unraveling the Interaction between FcRn and Albumin: Opportunities for Design of Albumin-Based Therapeutics. *Frontiers in immunology*, 5, 682.
- [26] Santagostino, E., Negrier, C., Klamroth, R., et al. 2012. Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood*, 120, 2405-11.
- [27] Spronk, H. M., de Jong, A. M., Crijns, H. J., et al. 2014. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovascular research*, 101, 344-51.
- [28] Srivastava, A., Brewer, A. K., Mauser-Bunschoten, E. P., et al. 2013. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 19, e1-47.
- [29] Strohl, W. R. 2015. Fusion Proteins for Half-Life Extension of Biologics as a Strategy to Make Biobetters. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*, 29, 215-39.
- [30] Valentino, L. A., Kawji, M. & Grygotis, M. 2011. Venous access in the management of hemophilia. *Blood reviews*, 25, 11-5.
- [31] Van Dijk, K., Van Der Bom, J. G., Bax, K. N., et al. 2004. Use of implantable venous access devices in children with severe hemophilia: benefits and burden. *Haematologica*, 89, 189-94.