

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

CSL Behring GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.10.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</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 .....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	10
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	10

**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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10

## 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
EU	Europäische Union
F	Blutgerinnungsfaktor
FVa	Aktivierter Blutgerinnungsfaktor V
FVIIa	Aktivierter Blutgerinnungsfaktor VII
FVIIIa	Aktivierter Blutgerinnungsfaktor VIII
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX
FIXa	Aktivierter Blutgerinnungsfaktor IX
FX	Blutgerinnungsfaktor X
FXa	Aktivierter Blutgerinnungsfaktor X
FXIa	Aktivierter Blutgerinnungsfaktor XI
FXIII	Blutgerinnungsfaktor XIII
FXIIIa	Aktivierter Blutgerinnungsfaktor XIII
I.E.	Internationale Einheit
PZN	Pharmazentralnummer
rFIX	Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor IX
TF	Gewebefaktor (Tissue Factor)
vWF	von-Willebrand-Faktor

## 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 2.1.2); 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 2.1.2 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 D33</b>
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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

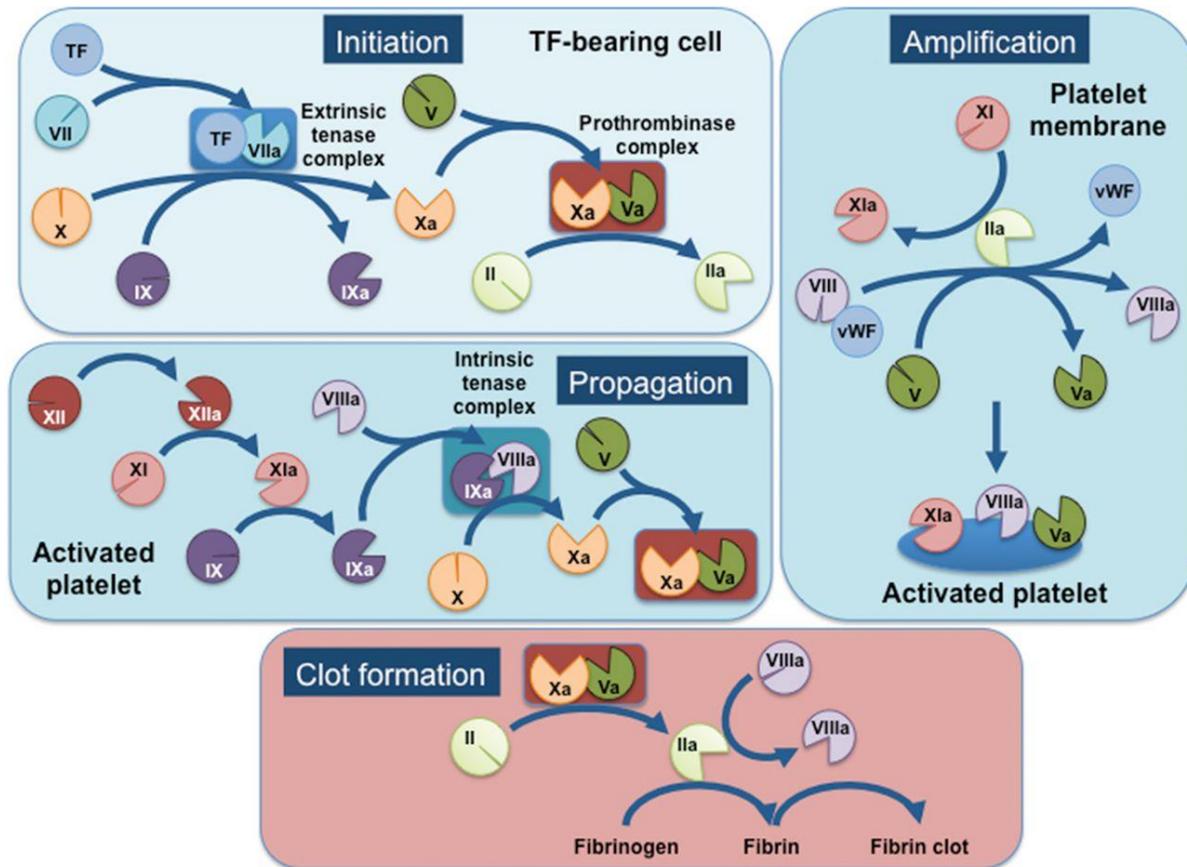
Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11551855	EU/1/16/1095/001	100 I.E./ml	250 I.E.
11551861	EU/1/16/1095/002	200 I.E./ml	500 I.E.
11551878	EU/1/16/1095/003	400 I.E./ml	1.000 I.E.
11551884	EU/1/16/1095/004	400 I.E./ml	2.000 I.E.
16782329	EU/1/16/1095/009	700 I.E./ml	3.500 I.E.
EU: Europäische Union; I.E.: Internationale Einheit			

### 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®) 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: (1)

Abbildung 1: Schematische Übersicht der Blutgerinnungskaskade

(aufgeteilt nach Initiations-, Amplifikations-, Propagations- und Gerinnselbildungsphase; Blutgerinnungsfaktoren sind mit römischen Zahlen angegeben, die aktivierte Form ist jeweils mit einem kleinen „a“ versehen; TF: Gewebefaktor; 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 (FX) aktiviert wird. Zusammen mit aktiviertem Blutgerinnungsfaktor V (FVa), Calciumionen und Phospholipiden bildet der aktivierte FX (FXa) 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

Blutgerinnungsfaktor XIII (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 Vermeidung und Behandlung von Blutungen und deren Komplikationen und Folgeschäden. In diesem Zusammenhang ist die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktion zu nennen. Auch psychologische Faktoren wie die gewohnte Lebensqualität und ein normales soziales Leben sollen ermöglicht werden (2, 3).

Albutrepenonacog alfa (IDELVION®) 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 (4).

Nach der 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 (4). 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 (5)

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).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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 2-3: 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 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 entstammen der Fachinformation von IDELVION<sup>®</sup> (4).

### 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 2-4 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 2-4: 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 2-4 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 2.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Albutrepenonacog alfa wurden die Fachinformation von IDELVION<sup>®</sup> sowie weiterführende Publikationen herangezogen. Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden ebenfalls der Fachinformation 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. Spronk HM, de Jong AM, Crijns HJ, Schotten U, Van Gelder IC, Ten Cate H. Pleiotropic effects of factor Xa and thrombin: what to expect from novel anticoagulants. *Cardiovasc Res.* 2014;101(3):344-51.
2. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung. 2020. Verfügbar unter: [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten\\_-\\_Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf). [Zugriff am: 20.07.2021]
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020;26 Suppl 6:1-158.

4. CSL Behring. Fachinformation IDELVION. Stand Februar. 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriff am: 20.07.2021]
5. Metzner HJ, Weimer T, Kronthaler U, Lang W, Schulte S. Genetic fusion to albumin improves the pharmacokinetic properties of factor IX. *Thromb Haemost.* 2009;102(4):634-44.