

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eftrenonacog alfa (ALPROLIX[®])

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.05.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
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: Blutgerinnungsfaktoren und Bildungsort nach Thews, Mutschler und Vaupel [2]	6
Tabelle 2-4: Zugelassene Faktor-IX-Präparate, die aus humanem Plasma gewonnen wurden (Anwendungsgebiet und Pharmakodynamik laut Fachinformation)	9
Tabelle 2-5: Zugelassene rekombinante Faktor-IX-Präparate (Anwendungsgebiet und Pharmakodynamik laut Fachinformation).....	12
Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Blutgerinnungskaskade nach [3, 4].....	7
Abbildung 2: Störung der Blutgerinnungskaskade bei Hämophilie B (und Hämophilie A) nach [3, 4].....	8
Abbildung 3: Darstellung eines Immunglobulins (Fab = fragment of antigen binding; FcRn: neonataler Fc-Rezeptor)	13
Abbildung 4: IgG–FcRn Pathway nach [25].....	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EMA	European Medicines Agency
F	(Blutgerinnungs-)Faktor (z. B. Faktor IX)
Fc	Kristallisierbares Fragment (Bestandteil eines Immunglobulins)
FcRn	Neonataler Fc γ -Rezeptor
FXa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor X
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
I.E.	Internationale Einheit (auch IU = international Unit)
Ig	Immunglobulin
kb	Kilo-Basenpaare (= 1.000 Basenpaare)
MPS	Mononukleäres Phagozytensystem
rFIXFc	rekombinantes Faktor-IX-Fc-Fusionsprotein (=Eftrenonacog alfa)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PZN	Pharmazentralnummer

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 2.1 (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

Wirkstoff:	Eftrenonacog alfa
Handelsname:	ALPROLIX®
ATC-Code:	B02BD04

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11711098	EU/1/16/1098/001	250 I.E. Pulver und Lösung zur Injektion	1 ST
11711106	EU/1/16/1098/002	500 I.E. Pulver und Lösung zur Injektion	1 ST
11711112	EU/1/16/1098/003	1000 I.E. Pulver und Lösung zur Injektion	1 ST
11711135	EU/1/16/1098/004	2000 I.E. Pulver und Lösung zur Injektion	1 ST
11711158	EU/1/16/1098/005	3000 I.E. Pulver und Lösung zur Injektion	1 ST

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.

2.1.1.1 Wirkmechanismus von Eftrenonacog alfa

Eftrenonacog alfa wird zur Behandlung der Hämophilie B eingesetzt. Hämophilie B ist eine seltene genetische Erkrankung, bei der aufgrund des Mangels oder Fehlens des Gerinnungsfaktors IX das Blut der Betroffenen nicht normal gerinnt.

Physiologischer Mechanismus der Blutgerinnung (Hämostase)

Bei der normalen Hämostase (sekundäre Hämostase) wird bei der Beschädigung eines Gefäßes eine Gerinnungskaskade aktiviert, die letztendlich in der Bildung eines stabilen Fibringerinnsels resultiert [1]. Mehr als 10 verschiedene Gerinnungsfaktoren sind an dieser Gerinnungskaskade beteiligt (s. Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: Blutgerinnungsfaktoren und Bildungsort nach Thews, Mutschler und Vaupel [2]

Faktor	Bezeichnung (Synonyme)	Bildungsort
I	Fibrinogen	Leber
II	Prothrombin	Leber
III	Gewebethromboplastin (Gewebethrombokinase, <i>tissue factor</i>)	Gewebezellen
IV	Kalzium-Ionen	-
V	Proakzelerin (Akzelerator-Globulin)	Vorwiegend Leber
VI	Prokonvertin	-
VII	Aktives Prokonvertin	Leber
VIII	Antihämophiles Globulin A	Leber, Milz, MPS
IX	Antihämophiles Globulin B (Christmas-Faktor)	Leber

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Faktor	Bezeichnung (Synonyme)	Bildungsort
X	Stuart-Prower-Faktor	Leber
XI	Plasma-Thromboplastin-Antecedent-Faktor (PTA, Rosenthal-Faktor)	MPS
XII	Hageman-Faktor	MPS
XIII	Fibrin-stabilisierender Faktor (FSF, Laki-Lorand-Faktor)	Leber
XIV	Hochmolekulares Kininogen (Fitzgerald-Faktor)	Verschiedene Organe
XV	Präkallikrein (Fletcher-Faktor)	Verschiedene Organe

Quelle: Thews, Mutschler und Vaupel [2]; MPS: mononukleäres Phagozytensystem

Die Gerinnungsfaktoren VIII (FVIII) und IX (FIX) sind zwei essentielle Komponenten dieser Kaskade, die zusammen einen Komplex bilden, der den Gerinnungsfaktor X aktiviert (FXa = aktivierter Faktor X). FXa ist notwendig, um Prothrombin in Thrombin umzuwandeln, das dann seinerseits die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin katalysiert. Dies initiiert die Bildung eines Gerinnsels (s. Abbildung 1).

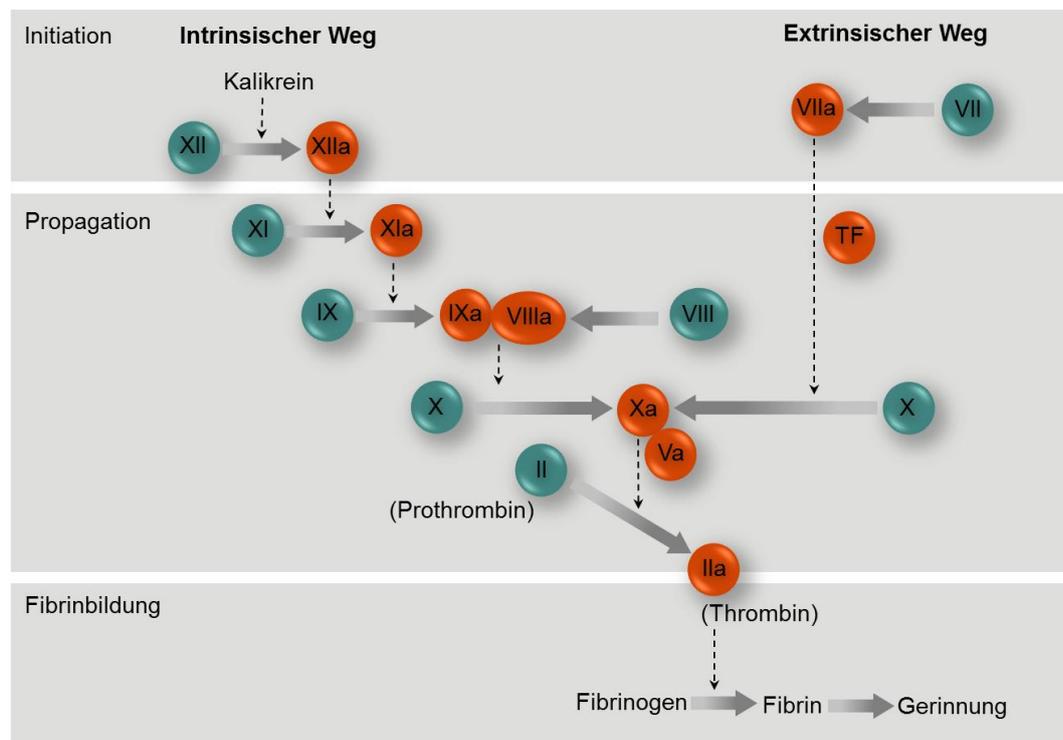


Abbildung 1: Blutgerinnungskaskade nach [3, 4]

Pathophysiologie der Hämophilie B

Es gibt drei Formen der Hämophilie, Hämophilie A, B und C, die jeweils durch Genmutationen der Gene für FVIII, FIX und FXI verursacht werden. Dabei ist die Hämophilie A die häufigste der drei Erkrankungen, die ungefähr 80 – 85 % der Fälle ausmacht [5] und eine globale Prävalenz von 8,4 pro 100.000 männlichen Personen hat [6], Hämophilie C ist sehr selten. Der Großteil der übrigen Fälle sind Patienten mit Hämophilie B (15 – 20 % der Fälle) und einer Prävalenz von ca. 1,8 pro 100.000 männlichen Personen [7].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Faktor IX ist mit 415 Aminosäuren eine relativ kleine Serinprotease, die in der Leber synthetisiert wird [3]. Die Gene für FVIII und FIX liegen beide auf dem X-Chromosom, das Gen, das Faktor IX kodiert ist jedoch bedeutend kleiner und weniger komplex (8 Exons und 33,5 kb lang versus 26 Exons und 186 kb bei Faktor VIII). Mutationen im FIX-Gen resultieren in einem Faktor-IX-Mangel, der dazu führt, dass keine oder nur unzureichend stabile Gerinnsel gebildet werden.

Eftrenonacog alfa (rekombinantes Faktor-IX-Fc-Fusionsprotein) ersetzt den mangelnden oder fehlenden Faktor IX und entfaltet so seine Wirkung. Eftrenonacog alfa ist als Faktor-IX-Fc-Fusionsprotein das erste seiner Klasse. Durch die Fusion hat es eine längere Halbwertszeit als andere Faktor-IX-Präparate, wodurch die Wirksamkeit verlängert wird und der Abstand zwischen den Injektionen vergrößert werden kann.

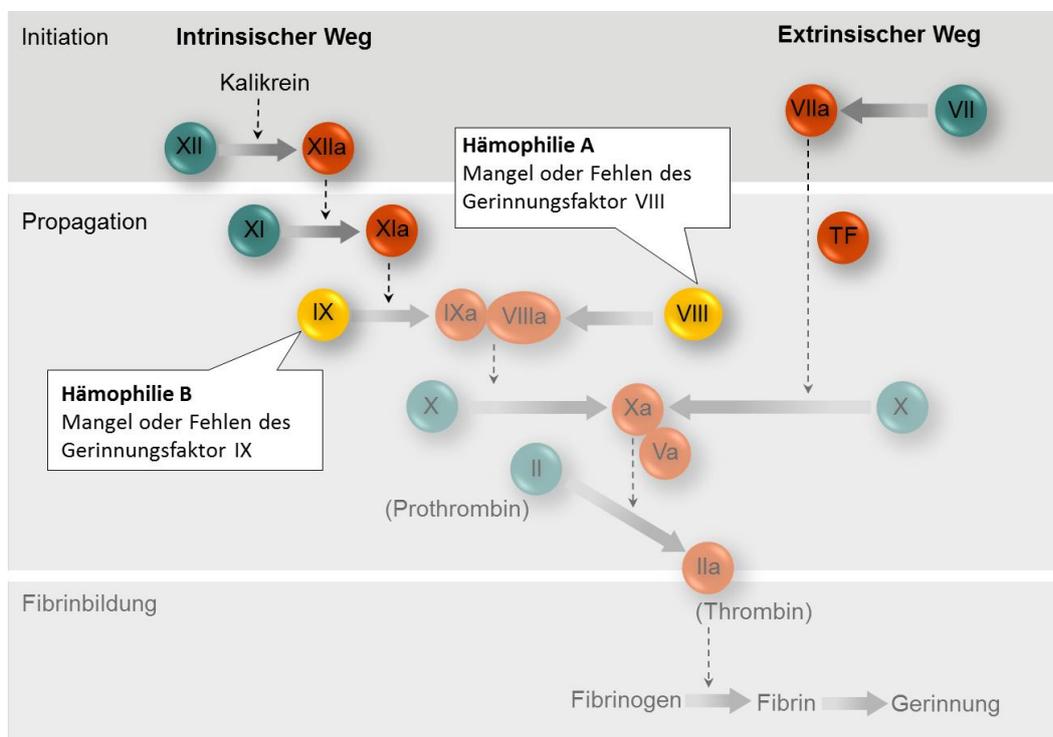


Abbildung 2: Störung der Blutgerinnungskaskade bei Hämophilie B (und Hämophilie A) nach [3, 4]

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.

Die Therapie der Hämophilie B beruht auf der Substitution des Blutgerinnungsfaktors IX, welcher bei Hämophilie-B-Patienten nicht oder nicht in ausreichender Menge gebildet wird [5, 8]. Durch die Substitutionstherapie wird der Faktor-IX-Plasmaspiegel vorübergehend

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

erhöht und der Mangel an Faktor IX temporär ausgeglichen. Blutungsepisoden werden reduziert und spontane und traumatische Blutungen vermieden.

2.1.1.2 Andere in Deutschland im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

In Deutschland sind zur Behandlung der Hämophilie B sowohl Faktor-IX-Präparate, die aus humanem Plasma gewonnen wurden, als auch rekombinante Faktor-IX-Präparate zugelassen (s. folgende Tabellen Tabelle 2-4 und Tabelle 2-5)¹.

Tabelle 2-4: Zugelassene Faktor-IX-Präparate, die aus humanem Plasma gewonnen wurden (Anwendungsgebiet und Pharmakodynamik laut Fachinformation)

Präparat	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Abschnitt 4.1 der Fachinformation)	Wirkmechanismus (Abschnitt 5.1 der Fachinformation)
AlphaNine®	„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).“ [11]	<p>„Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein mit einer Molekülmasse von ca. 68.000 Dalton. Es handelt sich um einen Vitamin-K-abhängigen Blutgerinnungsfaktor, der in der Leber synthetisiert wird. Faktor IX wird durch Faktor XIa über den intrinsischen Gerinnungsweg und durch den Komplex aus Faktor VII und Gewebefaktor über den extrinsischen Gerinnungsweg aktiviert. Der aktivierte Faktor IX aktiviert in Kombination mit aktiviertem Faktor VIII den Faktor X. Aktivierter Faktor X wandelt dann Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wiederum wandelt Fibrinogen in Fibrin um, und es bildet sich ein Gerinnsel.</p> <p>Hämophilie B ist eine geschlechtsgebundene erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund eines zu niedrigen Faktor-IX-Spiegels, die zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen führt, entweder spontan oder in Folge eines Unfalls oder operativen Traumas. Durch die Substitutionstherapie wird der Faktor-IX-Spiegel im Plasma erhöht, wodurch es zu einer vorübergehenden Korrektur des Faktor-IX-Mangels und der Blutungstendenz kommt.“ [11]</p>
Berinin® P	„Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).“ [12]	<p>„Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von etwa 68.000 Dalton. Er ist ein Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktor, der in der Leber gebildet wird. Faktor IX wird durch Faktor XIa im endogenen Gerinnungssystem, und durch Faktor VII/Gewebefaktorkomplex im exogenen Gerinnungssystem aktiviert. Aktivierter Faktor IX aktiviert seinerseits im Zusammenwirken mit aktiviertem Faktor VIII den Faktor X. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um, und ein Gerinnsel kann gebildet werden.</p> <p>Hämophilie B ist eine geschlechtsspezifische erbliche Blutgerinnungsstörung aufgrund niedriger Faktor-IX-Spiegel und mündet in schwere Blutungen in Gelenke, Muskeln oder innere Organe, entweder spontan oder als Folge akzidenteller</p>

¹ Quellen: AMIS-Datenbankabfrage vom 16.11.2015 [9]; Internet-Seite des Paul-Ehrlich-Instituts, Stand: 07.01.2016 [10]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

		oder chirurgischer Traumen. Durch Substitutionstherapie werden die Faktor-IX-Plasmaspiegel angehoben, wobei eine vorübergehende Korrektur des Faktor-IX-Mangels und Behebung der Blutungsneigungen herbeigeführt wird.“ [12]
BETAFACT®	„Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).“ [13]	„Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein dessen Molekulargewicht 57.000 und 68.000 Dalton beträgt. Er ist Vitamin K-abhängiger Gerinnungsfaktor und wird in der Leber gebildet. Faktor IX wird durch Faktor X _{II} im endogenen Gerinnungssystem und von Faktor VII/Gewebefaktorkomplex im exogenen Gerinnungssystem aktiviert. Aktivierter Faktor IX aktiviert seinerseits in Verbindung mit dem aktivierten Faktor VIII (F VIIa) den Faktor X zu F Xa. Faktor Xa wandelt Prothrombin zu Thrombin, welches dann Fibrinogen zu Fibrin umwandelt und ein Gerinnsel kann gebildet werden. Hämophilie B ist eine geschlechtsbezogene erbliche Blutgerinnungsstörung, die auf verringerte Spiegel von Gerinnungsfaktor IX zurückzuführen ist und zu massiven Blutungen in Gelenken, Muskeln oder Organen führen kann, die entweder spontan auftreten oder als Folge von Verletzungen oder chirurgischen Eingriffen. Durch die Substitutionstherapie wird der Faktor-IX-Spiegel im Plasma erhöht und somit ist eine vorübergehende Korrektur des Faktormangels und der Blutungstendenz möglich.“ [13]
Haemonine®	„Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).“ [14]	„Faktor IX wird von dem Faktor X _{II} im intrinsischen Gerinnungssystem und von Faktor VII/Gewebefaktorkomplex im extrinsischen System aktiviert. Der aktivierte Faktor IX aktiviert in Kombination mit Faktor VIII Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt Fibrinogen in Fibrin um und ein Gerinnsel wird gebildet. Hämophilie B ist eine geschlechtsspezifische erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund niedriger Faktor-IX-Spiegel und führt zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen, entweder spontan oder als Ergebnis von akzidentellen oder chirurgischen Traumen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor-IX-Spiegel im Plasma angehoben, wodurch eine zeitweilige Korrektur des Faktor- IX-Mangels und Korrektur der Blutungsneigung erreicht wird.“ [14]
IMMUNINE®	„Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). IMMUNINE ist für die Anwendung in allen Altersgruppen – bei Kindern älter als 6 Jahre bis hin zu Erwachsenen – indiziert. Die Anwendung von IMMUNINE bei Kindern unter 6 Jahren kann nicht empfohlen werden, da hierzu nur unzureichende Daten vorliegen.“ [15]	„Faktor IX ist ein Einzelketten-Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 68.000 Dalton. Es ist ein Vitamin K-abhängiger Blutgerinnungsfaktor und wird in der Leber synthetisiert. Faktor IX wird durch Faktor X _{II} über den intrinsischen und durch den Faktor VII/Tissue-Faktor-Komplex über den extrinsischen Weg der Blutgerinnung aktiviert. Aktivierter Faktor IX aktiviert zusammen mit aktiviertem Faktor VIII den Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um; Thrombin wandelt wiederum Fibrinogen zu Fibrin um, wodurch die Gerinnselbildung erfolgt. Hämophilie B ist eine geschlechtsgebundene, erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor-IX-Spiegel. Dies führt, entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie werden die Faktor-IX-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor-IX-Mangels und der Blutungsneigung erfolgt.“ [15]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Mononine®	„Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor-IX-Mangel).“ [16]	<p>„Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von etwa 68.000 Dalton. Er ist ein Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktor, der in der Leber gebildet wird. Faktor IX wird durch Faktor XIa im endogenen Gerinnungssystem, und durch Faktor VII/Gewebefaktor-komplex im exogenen Gerinnungssystem aktiviert.</p> <p>Aktivierter Faktor IX aktiviert seinerseits im Zusammenwirken mit aktiviertem Faktor VIII den Faktor X. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um, und ein Gerinnsel wird gebildet.</p> <p>Hämophilie B ist eine geschlechtsspezifische erbliche Blutgerinnungsstörung aufgrund niedriger Faktor-IX-Spiegel und mündet in schwere Blutungen in Gelenke, Muskeln oder innere Organe, entweder spontan oder als Folge akzidenteller oder chirurgischer Traumen. Durch Substitutionstherapie werden die Faktor-IX-Plasmaspiegel angehoben, wobei eine vorübergehende Korrektur des Faktor-IX-Mangels und Behebung der Blutungsneigungen herbeigeführt wird.“ [16]</p>
Nonafact®	„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).“ [17]	<p>„Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von etwa 68.000 Dalton. Er ist ein vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktor und wird in der Leber synthetisiert. Faktor IX wird durch den Faktor XIa auf endogenem Gerinnungsweg und durch den Faktor VII/Gewebefaktorkomplex auf exogenem Wege aktiviert.</p> <p>In Verbindung mit aktiviertem Faktor VIII aktiviert der aktivierte Faktor IX den Faktor X. Der aktivierte Faktor X setzt Prothrombin um in Thrombin. Thrombin wandelt dann Fibrinogen in Fibrin um, und ein Blutgerinnsel beginnt sich zu bilden. Hämophilie B ist eine geschlechtsabhängige erbliche Störung der Blutgerinnung, die auf verringerte Konzentrationen von Faktor IX zurückzuführen ist und zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen führen kann, die spontan oder als Folge von unfallbedingtem oder chirurgischem Trauma auftreten. Durch die Substitutionstherapie werden die Konzentrationen von Faktor IX im Plasma erhöht, was eine zeitweilige Behebung des Faktor-IX-Mangels und eine Beseitigung der Neigung zu Blutungen ermöglicht.“ [17]</p>
OCTANINE®	„Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel).“ [18]	<p>„Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 68.000 Dalton. Er ist ein Vitamin-K-abhängiger Blutgerinnungsfaktor und wird in der Leber gebildet. Faktor IX wird durch Faktor XIa im endogenen Gerinnungssystem und von Faktor VII/Gewebefaktorkomplex im exogenen Gerinnungssystem aktiviert. Aktivierter Faktor IX aktiviert seinerseits in Verbindung mit dem aktivierten Faktor VIII den Faktor X. Aktivierter Faktor X wandelt Prothrombin zu Thrombin, welches dann Fibrinogen zu Fibrin umwandelt, wodurch ein Gerinnsel gebildet wird.</p> <p>Hämophilie B ist eine geschlechtsgebundene erbliche Blutgerinnungsstörung, die auf verringerte Spiegel von Gerinnungsfaktor IX zurückzuführen ist und zu massiven Blutungen in Gelenken, Muskeln oder Organen führen kann, die entweder spontan auftreten oder als Folge von Verletzungen bzw. chirurgischen Eingriffen. Durch die Substitutionstherapie wird der Faktor-IX-Spiegel im Plasma erhöht und somit ist eine vorübergehende Korrektur des Faktormangels und der</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Blutungsneigung möglich.“ [18]
--	--------------------------------

Tabelle 2-5: Zugelassene rekombinante Faktor-IX-Präparate (Anwendungsgebiet und Pharmakodynamik laut Fachinformation)

Präparat	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Abschnitt 4.1 der Fachinformation)	Wirkmechanismus (Abschnitt 5.1 der Fachinformation)
BeneFIX®	„Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Mangel an Faktor IX). BeneFIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.“ [19]	<p><u>Wirkmechanismus</u></p> <p>BeneFIX enthält den rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX (Nonacog alfa). Bei dem rekombinanten Blutgerinnungsfaktor IX handelt es sich um ein einkettiges Glykoprotein mit einer relativen Molekülmasse von ca. 55.000 Dalton, das zur Familie der Serinproteasen der Vitamin-K-abhängigen Blutgerinnungsfaktoren gehört. Der rekombinante Blutgerinnungsfaktor IX ist ein rekombinantes therapeutisches Protein, dessen strukturelle und funktionelle Eigenschaften mit denen des endogenen Faktor IX vergleichbar sind. Faktor IX wird durch einen Komplex aus Faktor VII und Gewebefaktor auf exogenem Weg (extrinsisches System) sowie durch Faktor XIa auf endogenem Weg (intrinsisches System) aktiviert. Der aktivierte Faktor IX aktiviert in Verbindung mit dem aktivierten Faktor VIII den Faktor X. Dies führt zur Umwandlung von Prothrombin in Thrombin, das dann Fibrinogen in Fibrin umsetzt. Damit wird die Blutgerinnung (Gerinnungsbildung) ermöglicht. Die Aktivität des Faktors IX ist bei Hämophilie B entweder nicht vorhanden oder aber stark vermindert. Eine Substitutionstherapie kann erforderlich sein.</p> <p><u>Pharmakodynamische Wirkungen</u></p> <p>Hämophilie B ist eine geschlechtsspezifische hereditäre Blutgerinnungsstörung aufgrund eines verminderten Faktor-IX-Spiegels, die, entweder spontan oder aufgrund eines Unfalls oder chirurgischen Eingriffs, zu einer profusen Blutung in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen führt. Da bei Substitutionstherapie der Faktor-IX-Plasmaspiegel erhöht wird, werden eine vorübergehende Korrektur des Faktormangels und eine Abnahme der Blutungstendenz möglich.“ [19]</p>
RIXUBIS®	„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitalem Faktor-IX-Mangel). RIXUBIS ist für Patienten aller Altersgruppen indiziert.“ [20]	<p>„RIXUBIS enthält rekombinanten Gerinnungsfaktor IX (Nonacog gamma). Faktor IX ist ein einkettiges Glykoprotein mit einer Molekülmasse von ca. 68 000 Dalton. Es ist ein Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktor und wird in der Leber synthetisiert. Faktor IX wird durch Faktor XIa über den intrinsischen und durch den Faktor VII/Gewebefaktor-Komplex über den extrinsischen Weg der Blutgerinnung aktiviert. Aktivierter Faktor IX aktiviert zusammen mit aktiviertem Faktor VIII den Faktor X. Der aktivierte Faktor X wandelt Prothrombin in Thrombin um. Thrombin wiederum wandelt Fibrinogen zu Fibrin um, wodurch die Gerinnungsbildung erfolgt.</p> <p>Hämophilie B ist eine geschlechtsgebundene, erbliche Störung der Blutgerinnung aufgrund erniedrigter Faktor-IX-Spiegel. Dies führt, entweder spontan oder in Folge unfallbedingter oder chirurgischer Traumata zu starken Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Durch die Substitutionstherapie</p>

		werden die Faktor-IX-Plasmaspiegel erhöht, wodurch eine vorübergehende Korrektur des Faktor-IX-Mangels.“ [20]
--	--	---

2.1.1.3 Abgrenzung Eftrenonacog alfa

Alle Faktor-IX-Präparate, die in den Tabellen Tabelle 2-4 und Tabelle 2-5 gelistet sind, werden zur Substitutionstherapie eingesetzt. Auch Eftrenonacog alfa (rekombinantes Faktor-IX-Fc-Fusionsprotein) ersetzt den mangelnden oder fehlenden Faktor IX und entfaltet so seine Wirkung. Damit unterscheidet sich der generelle Wirkmechanismus nicht von anderen Faktor-IX-Präparaten und auch nicht von dem nativen Faktor-IX-Protein.

Eftrenonacog alfa ist ein vollständig rekombinantes Fusionsprotein, das sich durch die verbesserte Pharmakokinetik von den konventionellen Faktor-IX-Präparaten abgrenzt (längere Wirksamkeit). Global ist es das erste halbwertszeitverlängerte Faktor-IX-Molekül, das zur Behandlung der Hämophilie B zugelassen wurde. Als Faktor-IX-Fc-Fusionsprotein ist Eftrenonacog alfa das erste seiner Klasse. Durch diese Fusion mit dem IgG-Fc-Fragment hat es eine längere Halbwertszeit als konventionelle Faktor-IX-Präparate [21-23].

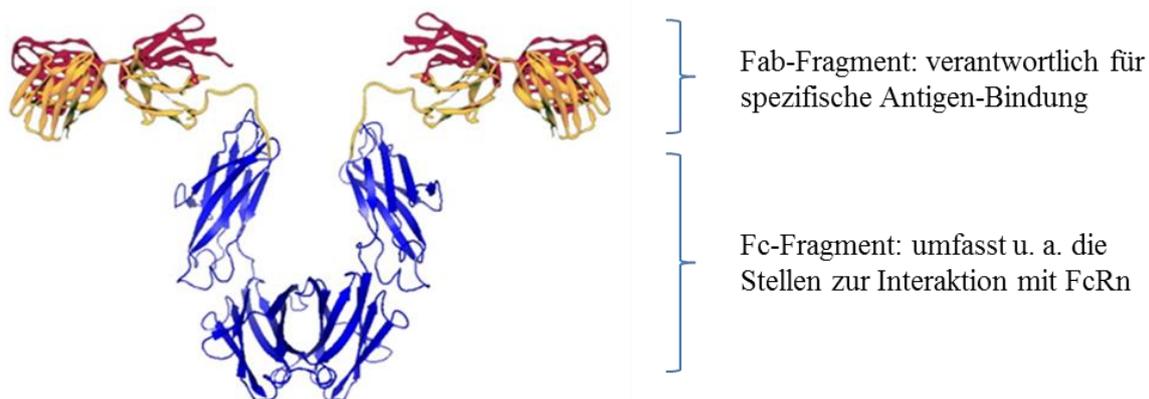


Abbildung 3: Darstellung eines Immunglobulins (Fab = fragment of antigen binding; FcRn: neonataler Fc-Rezeptor)

Die Verlängerung der Plasmahalbwertszeit wird durch Ausnutzen eines physiologischen Mechanismus erreicht, der Immunglobuline vor dem lysosomalen Abbau schützt und dafür sorgt, dass diese wieder in den Blutkreislauf zurückgeführt werden. Dieser Mechanismus verhindert auch einen schnellen Abbau von Eftrenonacog alfa: Die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 bindet an den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) und Eftrenonacog alfa wird durch Endocytose in die Zelle aufgenommen. FcRn wird lebenslang durch eine Vielzahl von Zelltypen (z. B. Endothelzellen) exprimiert. Anstatt in Lysosomen abgebaut zu werden, wird Eftrenonacog alfa wieder aus der Zelle herausgeschleust. Dadurch wird das Protein recycelt und letztendlich die Halbwertszeit verlängert [24].

Durch die so verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften von Eftrenonacog alfa wird ein besserer Schutz der Patienten vor Blutungsereignissen erreicht. Dieser Schutz kann auch bei längeren Dosierungsintervallen erreicht werden, wodurch sich die Lebensqualität der Patienten deutlich erhöht.

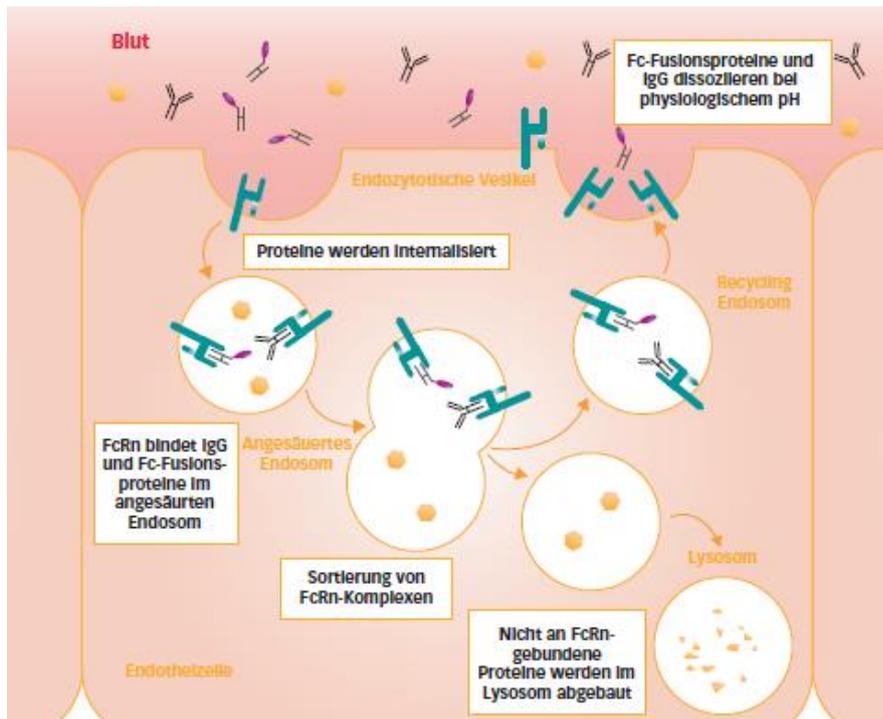


Abbildung 4: IgG–FcRn Pathway nach [25]

Die Verwendung eines Fc-Fusionsproteins um die Halbwertszeit zu verlängern hat verschiedene Vorteile:

- Fc-Fusionsproteine sind frei von humanem Plasma oder Albumin.
- Toxische Nebenwirkungen sind bisher nicht bekannt. Fc-Fusionsproteine werden vom Körper vollständig abgebaut, eine Akkumulation im Körper ist ausgesprochen unwahrscheinlich.
- Es liegen langjährige Erfahrungen aus anderen Anwendungsgebieten vor (z. B. rheumatoide Arthritis, Psoriasis), sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern [26].

Die wesentlichen Verbesserungen der pharmakokinetischen Eigenschaften des neuartigen Eftrenonacog alfa im Vergleich zu den Faktor-IX-Produkten, die bei Zulassung von Eftrenonacog alfa bereits auf dem Markt verfügbar sind, betreffen unter anderem eine verlängerte Halbwertszeit, eine reduzierte Clearance und eine längere Zeit bis zum Erreichen von niedrigen Talspiegeln (1 – 3 % über dem Baseline-Wert). Zusätzlich zu dem Schutz vor einem schnellen Abbau wird für Eftrenonacog alfa ein hohes Verteilungsvolumen beobachtet, was wahrscheinlich auf die gute Transportfähigkeit des Moleküls (monomeres Fc-Fusionsprotein) zurückzuführen ist [21]. Dadurch wird die extravasale Verfügbarkeit von Eftrenonacog alfa erhöht, dies erhöht wiederum das Potenzial des Wirkstoffes direkt in der Synovia der Gelenke seine protektive Wirkung zu entfalten.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Eftrenonacog alfa wird in einer humanen Zelllinie hergestellt und ist somit frei von nicht-humanen Glykanstrukturen. Diese Strukturen kommen in rekombinanten Gerinnungsfaktor-Präparaten vor, die in Tierzelllinien produziert werden. Nicht-humane Glykanstrukturen werden mit vermehrter Immunogenität in Verbindung gebracht.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 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 2-6: 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 ^a
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	ja	12.05.2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen.

Die Formulierung des Anwendungsgebiet in Tabelle 2-6 entspricht dem Wortlaut in der Fachinformation [27], die der Angabe dementsprechend auch als Quelle zugrunde gelegt ist.

Angaben zum Orphan Drug Status und zum Datum der Zulassungserteilung finden sich im „Community register of medicinal products for human use“, das über die Internetseite der Europäischen Kommission zugänglich ist (<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/>), und auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

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 2-7 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Tabelle 2-7: 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 2-7 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.

Die Beschreibung der zugelassenen Anwendungsgebiete und Wirkmechanismen sind den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels [27] und anderer Faktor-IX-Präparate entnommen [11-20].

Die zugelassenen Faktor-IX-Präparate wurden über die offiziellen Internetseiten des Paul-Ehrlich-Instituts [10] und des Arzneimittel-Informationssystems [9] identifiziert.

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. Hiller E (2012): Hämorrhagische Diathesen. In: Possinger K, Regierer AC: Facharzt; Hämatologie Onkologie. München: Urban & Fischer; 991-5.
2. Thews G, Mutschler E, Vaupel P (1999): Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH
3. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ (2003): Haemophilias A and B. Lancet (London, England); 361(9371):1801-9.
4. Bowen DJ (2002): Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. Molecular pathology : MP; 55(2):127-44.
5. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. (2013): Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 19(1):e1-47.
6. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M (2010): A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 16(1):20-32.
7. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M (2012 (elektronisch 2011)): A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia; 18(3):e91-4.
8. Bundesärztekammer (BÄK) (2014): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. [Zugriff: 03.12.2015]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf.
9. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2016): Arzneimittel-Informationssystem, Suche nach Hämophilie B [Anwendungsgebiete]. [Zugriff: 29.04.2016]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/static/de/am-info-system/>.
10. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2015): Liste der in Deutschland zugelassenen Gerinnungsfaktoren. [Zugriff: 07.01.2016]. URL: <http://www.pei.de/DE/arzneimittel/blutprodukte/gerinnungsfaktoren/gerinnungsfaktoren-node.html>.
11. Grifols (1985): AlphaNine 500/1000; Fachinformation. Stand: 08/2014 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. CSL Behring (1993): Berinin P 600/1200; Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. LFB-BIOMEDICAMENTS (2000): BETAFACT 250/500/1000. [Zugriff: 16.11.2015]. URL: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/pei/Web/2601682-spcde-20140501.pdf>.
14. Biotest (2008): Haemonine 500/1000; Fachinformation. Stand: 05/2015 [Zugriff: 16.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Baxalta (2008): IMMUNINE 600 I.E./1200 I.E.; Fachinformation. Stand: 07/2015 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. CSL Behring (1993): Mononine 500/1000; Fachinformation. Stand: 09/2015 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Sanquin (2001): Nonafact 100 IU/ml. [Zugriff: 17.11.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000348/WC500028296.pdf.
18. Octapharma (2000): OCTANINE F 500/1000; Fachinformation. Stand: 02/2016 [Zugriff: 20.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Pfizer (1997): BeneFIX 250/500/1000/2000/3000; Fachinformation. Stand: 10/2015 [Zugriff: 17.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Baxalta (2014): RIXUBIS; Fachinformation. Stand: 05/2015 [Zugriff: 17.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Peters RT, Low SC, Kamphaus GD, Dumont JA, Amari JV, Lu Q, et al. (2010): Prolonged activity of factor IX as a monomeric Fc fusion protein. *Blood*; 115(10):2057-64.
22. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. (2013): Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *The New England journal of medicine*; 369(24):2313-23.
23. Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA, Key NS, Josephson NC, Powell JS, et al. (2012): Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. *Blood*; 119(3):666-72.
24. Mancuso ME, Mannucci PM (2014): Fc-fusion technology and recombinant FVIII and FIX in the management of the hemophilias. *Drug design, development and therapy*; 8:365-71.
25. Roopenian DC, Akilesh S (2007): FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nature reviews Immunology*; 7(9):715-25.
26. Czajkowsky DM, Hu J, Shao Z, Pleass RJ (2012): Fc-fusion proteins: new developments and future perspectives. *EMBO molecular medicine*; 4(10):1015-28.
27. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) (2016): ALPROLIX Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).