

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Efmoroctocog alfa (ELOCTA®)*

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.01.2016

# 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 .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	18
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	19

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Blutgerinnungsfaktoren und Bildungsort nach Thews, Mutschler und Vaupel.....	8
Tabelle 2-4: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet Hämophilie A..	14
Tabelle 2-5: Herstellung/Gewinnung und Halbwertszeit der in Deutschland zugelassenen Faktor VIII Präparate .....	15
Tabelle 2-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	17
Tabelle 2-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	18

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Ablauf der Blutgerinnungskaskade nach Thews, Mutschler und Vaupel.....	9
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus Efmoroctocog alfa modifiziert nach Roopenian und Shapiro .....	12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADP	Adenosindiphosphat
aPPT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BHK	Baby-Hamster-Nierenzellen ( <i>baby hamster kidney cells</i> )
CHO-Zellen	Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters
CTD	Common Technical Document
DNS	Desoxyribonukleinsäure
Fc	crystallisierbares Fragment
FcRn	neonataler Fc $\gamma$ -Rezeptor
FSF	Fibrin-stabilisierender Faktor
HEK-Zellen	humane embryonale Nierenzellen ( <i>human embryonic kidney cells</i> )
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
I.E.	Internationale Einheiten
Ig	Immunglobuline
MPS	mononukleäres Phagozytensystem
PTA	Plasma-Thromboplastin-Antecedent(-Faktor)
PZN	Pharmazentralnummer
rFVIII $\text{Fc}$	Efmoroctocog alfa
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 2.2); 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**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>	Efmoroctocog alfa
<b>Handelsname:</b>	ELOCTA®
<b>ATC-Code:</b>	B02BD02

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

<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>Zulassungsnummer</b>	<b>Wirkstärke</b>	<b>Packungsgröße</b>
11328376	EU/1/15/1046/001	83 I.E.	250 I.E. Pulver und Lösung zur Injektion
11328382	EU/1/15/1046/002	167 I.E.	500 I.E. Pulver und Lösung zur Injektion
11328399	EU/1/15/1046/004	333 I.E.	1000 I.E. Pulver und Lösung zur Injektion
11328413	EU/1/15/1046/005	500 I.E.	1500 I.E. Pulver und Lösung zur Injektion
11328436	EU/1/15/1046/006	667 I.E.	2000 I.E. Pulver und Lösung zur Injektion
11328442	EU/1/15/1046/007	1000 I.E.	3000 I.E. Pulver und Lösung zur Injektion

### 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.*

#### **Physiologischer Mechanismus der Blutgerinnungskaskade**

In die Blutstillung (Hämostase) sind Thrombozyten, Gefäßwandreaktionen und plasmatische Gerinnungsfaktoren involviert. Die Blutgerinnung dient der schnellen Abdichtung von Endothel- bzw. Gefäßdefekten. Sie wird in die primäre und sekundäre Hämostase unterteilt (1).

##### Primäre Hämostase

Die primäre Hämostase verläuft in drei Phasen. Wird das Endothel eines Blutgefäßes verletzt, kommt es zu Beginn, vermittelt durch den von Willebrand-Faktor (vWF), einem großmolekularen Glykoprotein, zur Adhäsion von Thrombozyten an subendotheliale Strukturen (Kollagen) und alterierte Endothelstrukturen. Darauf folgt eine reversible Thrombozytenaggregation. Final wird die Läsion durch Bildung eines irreversiblen Thrombozytenpfropfes verschlossen. Bei kleineren Läsionen führt dieser Thrombozytenpfropf bereits nach ein bis vier Minuten zur Blutungsstillung (1-3). Aus den Thrombozyten werden vasokonstriktorische Substanzen, u. a. Serotonin und Thromboxan A<sub>2</sub>, und Substanzen, die wiederum die Thrombozytenaggregation fördern (z. B. Adenosindiphosphat, ADP), freigesetzt (2, 3).

##### Sekundäre Hämostase

Die sekundäre Hämostase verläuft in Form einer komplexen enzymatischen Kaskade (Abbildung 2-1) und sorgt für eine anhaltende Blutstillung (4). Sie dient dem stabilen Verschluss des Endotheldefektes durch die Ausbildung eines Fibrinnetzes, das den, durch die primäre Hämostase entstandenen, Thrombozytenpfropf stabilisiert (1).

Zeitlich verläuft die sekundäre Hämostase parallel zur primären und ist im Allgemeinen nach fünf bis sieben Minuten abgeschlossen (Gerinnungszeit). Involviert sind Enzyme, die als Gerinnungsfaktoren I bis XV bezeichnet werden (Tabelle 2-3) (Abbildung 2-1).



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

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
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 (1) MPS: mononukleäres Phagozytensystem		

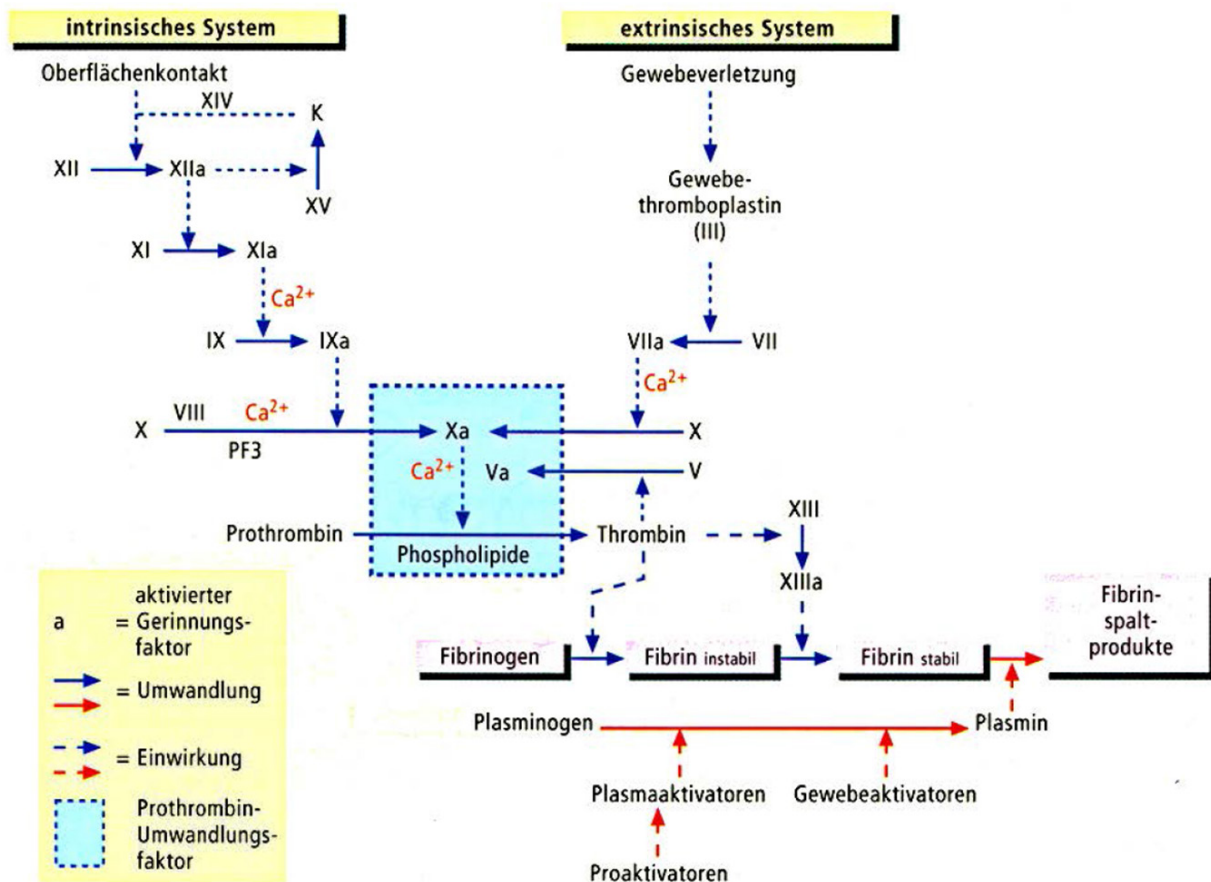
Im Verlauf der Kaskade aktiviert jeweils ein aktiviertes Enzym, durch Abspaltung eines kurzen Peptides, eine große Menge eines vormals inaktiven Proenzym, wodurch es zu einer Amplifikation des Ausgangseffektes kommt. Bei den beteiligten Enzymen handelt es sich v. a. um Serinproteasen, wobei die Glykoproteine Faktor I, Faktor VIII und die Transaminase Faktor XIII eine Ausnahme bilden (5).

Die beschriebene Blutgerinnungskaskade wird durch Gefäß- bzw. Gewebsverletzungen ausgelöst, wobei ihre Aktivierung über zwei unterschiedliche Wege erfolgen kann (1, 6):

Exogener oder extravaskulärer Weg (*Extrinsisches-System*): bei interner Gewebsverletzung

Endogener oder vaskulärer Weg (*Intrinsisches-System*): bei äußerer Verletzung

Vermittelt durch den exogenen Weg erfolgt die Aktivierung in Sekunden, wohingegen der endogene Weg über eine größere Zahl an Zwischenschritten verläuft und daher Minuten benötigt. Bei einer normalen Blutgerinnung laufen beide Wege parallel ab und münden in der Umwandlung von dem  $\alpha_1$ -Globulin Prothrombin (Faktor II), welches in der Leber gebildet wird, in Thrombin. Durch Thrombin, das ebenfalls proteolytisch wirkt, erfolgt dann die Umwandlung von Fibrinogen (Faktor I) in Fibrin. Es folgt die Quervernetzung und damit Stabilisierung des Fibrins durch Faktor XIII zu einem Fibrinmaschenwerk in das Thrombozyten und Erythrozyten eingeschlossen werden und welches zu einem festen Wundverschluss führt (1).



Quelle: nach Thews, Mutschler und Vaupel; Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen; 1999 (1).

Abbildung 2-1: Ablauf der Blutgerinnungskaskade nach Thews, Mutschler und Vaupel

### Exogener Weg (Extrinsisches-System)

Der exogene Weg beginnt mit einer, durch die Gewebsverletzung bedingten, Freisetzung von Gewebethromboplastin (Faktor III). Bei dem Faktor III handelt es sich um ein Gemisch aus Membranphospholipiden, das den plasmatischen Faktor VII bindet und diesen dadurch aktiviert. Unter der Beteiligung von Kalzium schließt sich die Aktivierung von Faktor X an. Final folgt durch Faktor X und den aktivierten Faktor V die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin (1-4).

Wenn im Verlauf der Kaskade für die Aktivierung Kalzium benötigt wird, z. B. bei den Faktoren II, VII, IX und X, wird dieses über  $\gamma$ -Carboxyglutamatreste gebunden. Die Carboxylierung der Glutamatreste ist eine Vitamin-K-abhängige posttranslationale Modifikationen (3). Die Kalziumbindung ermöglicht eine Adsorption der Faktoren an negativ geladene Phospholipidmembranen (z. B. Oberfläche von aktivierten Thrombozyten) und damit die schnelle Umsetzung zur aktiven Form. Daher hemmen Kalzium bindende Stoffe wie Citrat die Blutgerinnung (2, 5).

#### *Endogener Weg (Intrinsisches-System)*

Der endogene Weg wird durch den kontaktlabilen Faktor XII initiiert. Durch Bindung an negativ geladene Oberflächen, z. B. Kollagen oder Basalmembranen, die durch eine Verletzung freiliegen, erfolgt die Umwandlung in seine enzymatisch aktive Form (4). Als proteolytisches Enzym wandelt Faktor XII im Folgenden, in Gegenwart von Faktor XIV (hochmolekulares Kininogen), Präkallikrein (Faktor XV) in Kallikrein um. Kallikrein aktiviert seinerseits den oberflächengebundenen Faktor XII. Anschließend erfolgt eine kaskadenartige, proteolytische Aktivierung von Faktor X über die Faktoren XI und IX. Die Aktivierung von Faktor X benötigt zudem einen Komplex aus Kalzium, Faktor VIII und Plättchenfaktor 3. Bei Letzterem handelt es sich um eine Phospholipidmatrix auf der Thrombozytenmembran (1).

Um einen schnellen proteolytischen Abbau des Faktor VIII im Blut zu verhindern, wird dieser physiologisch durch den vWF gebunden (1).

Bei der Aktivierung des Faktor X laufen der endogene und der exogene Weg zusammen. Die Protease Thrombin katalysiert im Anschluss die Bildung von unlöslichem Fibrin aus löslichem Fibrinogen. Fibrinogen wird dabei an der *anion-binding exosite* des Thrombins gebunden (2), woraufhin eine Spaltung in die Fibrinopeptide (A und B) und Fibrinmonomere erfolgt. Zudem aktiviert Thrombin den Faktor XIII und die Kofaktoren V und VIII, welches einen Verstärkungsmechanismus voran treibt (1-3).

Die entstandenen Fibrinmonomere aggregieren spontan zu Polymeren. Das frisch gebildete, instabile Fibrin wird durch den aktivierten Faktor XIII, eine Transglutaminase, quervernetzt. Anschließend erfolgt eine Retraktion der Fibrinfäden und die Kontraktion des Proteins Thrombosthenin in Thrombozyten, die mit den Fibrinfäden vernetzt sind und führt zur endgültigen Festigkeit des Fibrinmaschenwerks (1, 5).

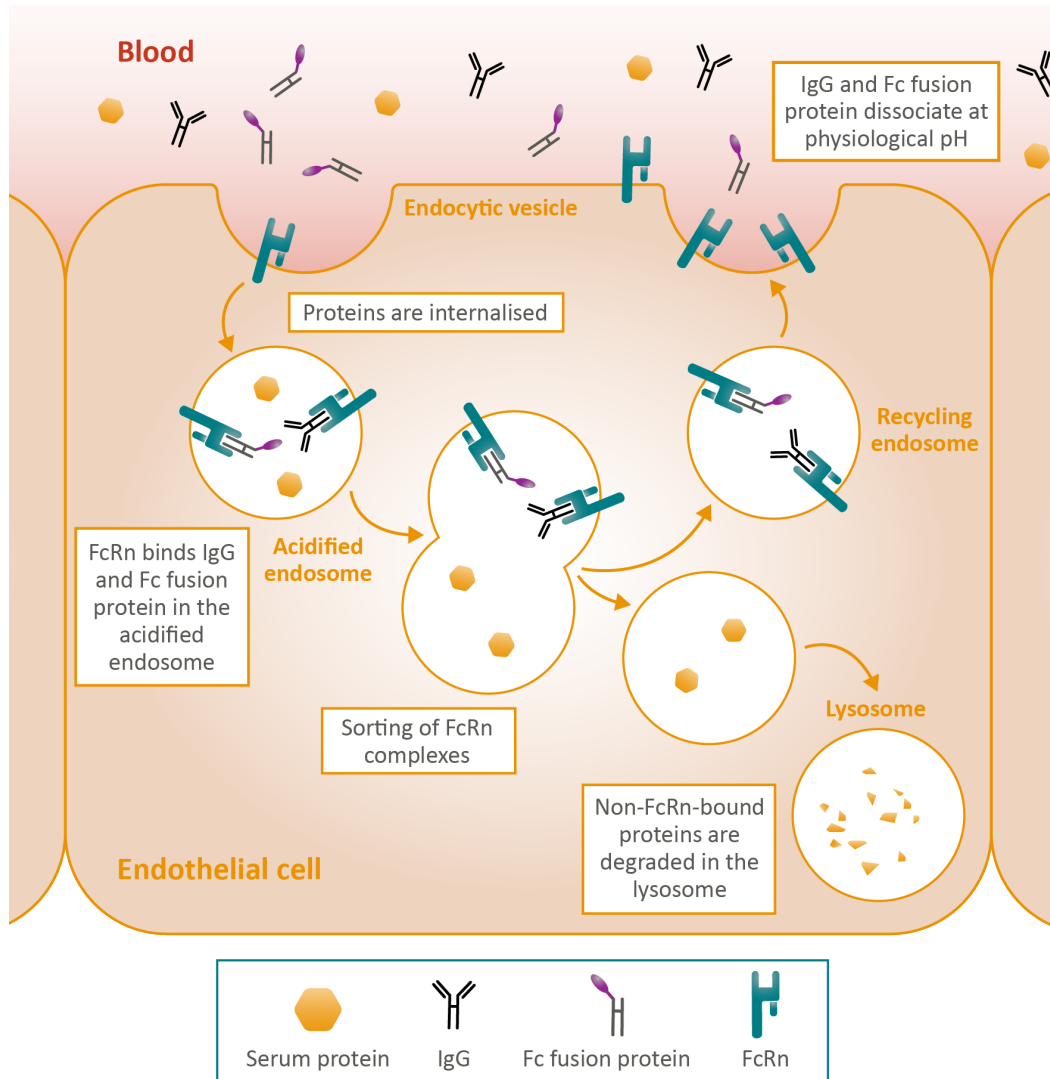
**Pathophysiologischer Mechanismus der Hämophilie A**

Hämophilie A ist eine angeborene Koagulopathie und wird X-chromosomal rezessiv vererbt. Sie beruht auf einer Synthesestörung des Faktors VIII, der im Zuge der Erkrankung komplett fehlt oder vermindert vorhanden ist (7). Der Faktor VIII wird in der Leber gebildet (1, 8). Trotz normaler primärer Hämostase kann sich bei Hämophilie A Patienten der Thrombozytenpfropf nicht stabilisieren, da im endogenen Weg der Faktor VIII als Kofaktor für die Serinprotease Faktor IX und damit für die Aktivierung von Faktor X nicht oder nur in geringer Konzentration vorhanden ist (8). Die reduzierten Spiegel an Faktor VIII führen zu verlängerten Blutgerinnungszeiten (gemessen als aktivierte partielle Thromboplastinzeit, aPPT) (9).

**Wirkmechanismus Efmoroctocog alfa**

Efmoroctocog alfa ist ein rekombinant hergestellter Blutgerinnungsfaktor VIII (rFVIII<sub>FC</sub>) für die Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel). Efmoroctocog alfa kann bei allen Altersstufen angewandt werden (10).

Das rekombinante Protein ist ein Fusionsprotein aus 1.890 Aminosäuren. Es besteht aus einem B-Domänen deletierten Faktor VIII Protein, das kovalent an die Fc-Domäne (crystallisierbares Fragment) eines Immunglobulin (Ig)G1-Moleküls gebunden ist, welches über eine Disulfidbrücke an ein weiteres Fc-Fragment zu einem heterodimeren Molekül fusioniert ist (9). Die Herstellung erfolgt mit rekombinanter DNS-Technologie in humanen embryonalen Nierenzellen (*human embryonic kidney cells*, HEK 293H).



*Fc fusion protein* = Efmoroctocog alfa

Quelle: Roopenian und Akilesh; 2007 (11)

Abbildung 2-2: Wirkmechanismus Efmoroctocog alfa modifiziert nach Roopenian und Shapiro

Die Fc-Domäne des humanen IgG1-Moleküls, als Bestandteil des rFVIIIFc, bindet an den neonatalen Fc $\gamma$ -Rezeptor (FcRn). Dieser Rezeptor wird lebenslang durch eine Vielzahl von Zelltypen (z. B. Endothelzellen) exprimiert und ist Teil eines natürlich vorkommenden Mechanismus, um Immunglobuline vor dem lysosomalen Abbau zu schützen (6, 12, 13).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Nach der Bindung der Fc-Domäne an den FcRn erfolgt die endosomale Aufnahme des Komplexes in die Zelle. Durch die Bindung an den Rezeptor kann Efmoroctocog alfa nach der pH-abhängigen Fusion der Endosomen mit der Zellmembran wieder extrazellulär in den Blutstrom freigesetzt werden. Dieser Mechanismus schützt das Molekül vor der Degradation und bewirkt eine deutliche Verlängerung der Halbwertszeit im Plasma gegenüber dem humanen Faktor VIII (9-11, 14).

*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 A beruht auf der Substitution des Blutgerinnungsfaktor VIII, welcher bei Hämophilie A Patienten nicht oder nicht in ausreichender Menge gebildet wird. Durch die Substitutionstherapie wird der Plasmaspiegel des Faktor VIII vorübergehend erhöht und der Mangel an Faktor VIII temporär ausgeglichen. Blutungsepisoden werden reduziert und spontane und traumatische Blutungen vermieden (15).

Sowohl aus humanem Plasma gewonnene Präparate, als auch rekombinant hergestellte Faktor VIII Präparate (Octocog alfa, Turotocog alfa, Simoctocog alfa, Moroctocog alfa) finden Anwendung in der Therapie (Tabelle 2-4) (13). Einige der, aus humanem Plasma gewonnenen, Faktor VIII Präparate enthalten zusätzlich den humanen vWF. Diese finden, neben der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A, zusätzlich in der Vorbeugung und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit von Willebrand-Krankheit Anwendung.

Zusätzlich kann Desmopressin, ein Struktur analogon zum hypophysären Arginin-Vasopressin, als Antihämorrhagikum zur Steigerung der Faktor VIII Aktivität vor kleineren Eingriffen (z. B. Zahnextraktionen) und nach Unfällen eingesetzt werden. Allerdings zeigt es nur eine ausreichende Wirksamkeit bei leichter bis mittelschwerer Hämophilie A (16).

Tabelle 2-4: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet Hämophilie A

Substanz	ATC-Code	Wirkstoffgruppe
Octocog alfa 1. Generation (Recombinate Antihämophilie Faktor) 2. Generation (Helixate <sup>®</sup> NexGen, KOGENATE <sup>®</sup> Bayer) 3. Generation (ADVATE)	B02BD02	Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII
Aus humanem Plasma gewonnener Faktor VIII (Beriate <sup>®</sup> , Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi <sup>®</sup> , Haemoctin <sup>®</sup> SDH, OCTANATE, Optivate <sup>®</sup> )	B02BD02	Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII
Aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII Präparate, die den Faktor VIII und den vWF enthalten (Wilate, Voncento, IMMUNATE STIM plus <sup>®</sup> , Haemate <sup>®</sup> P)	B02BD06	Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktoren, von Willebrand-Faktor und Blutgerinnungsfaktor VIII in Kombination
Turotocog alfa (NovoEight <sup>®</sup> )	B02BD02	Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII
Simoctocog alfa (Nuwiq)	B02BD02	Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII
Morococog alfa (ReFacto AF <sup>®</sup> )	B02BD02	Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII
Desmopressin (MINIRIN parenteral)	H01BA02	Vasopressin und Analoga
Quelle: deutsche Fachinformation des jeweiligen Präparates (16-33)		

Die Wirkmechanismen konventioneller in Deutschland zugelassener Faktor VIII Präparate unterscheiden sich untereinander nicht und entsprechen dem Wirkmechanismus des im Körper natürlich synthetisierten Faktor VIII (17-29). Die Präparate unterscheiden sich lediglich in ihrer Herstellung bzw. Gewinnung (Tabelle 2-5).

Nach der Infusion der Faktor VIII Präparate binden diese an den vWF. Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Kofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Aktivierung des Faktor X. Daraufhin folgt die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Herstellung/Gewinnung und Halbwertszeit der in Deutschland zugelassenen Faktor VIII Präparate

Substanz	Herstellung/Gewinnung	Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ )*
Octocog alfa	humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, der durch gentechnisch veränderte Baby-Hamster-Nierenzellen ( <i>baby hamster kidney cells</i> , BHK), die das humane Blutgerinnungsfaktor-VIII-Gen enthalten, hergestellt wird (Helixate® NexGen, KOGENATE® Bayer) oder der unter Verwendung rekombinanter DNS-Technologie in einer Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird (ADVATE, Recombinate Antihämophilie Faktor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ADVATE: <math>12,9 \pm 4,3</math> h</li> <li>• Helixate® NexGen: ~ 15 h</li> <li>• KOGENATE® Bayer: ~ 15 h</li> <li>• Recombinate Antihämophilie Faktor: <math>14,6 \pm 4,9</math> h</li> </ul>
Aus humanem Plasma gewonnener Faktor VIII	aus Plasma vom Menschen gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beriate®: ~ 12 h</li> <li>• Faktor VIII SDH Intersero: ~ 12 h</li> <li>• Fanhdi®: <math>14,18 \pm 2,55</math> h</li> <li>• Haemoctin® SDH: ~12 h</li> <li>• OCTANATE: ~12 h</li> <li>• Optivate®: 12,6 h</li> </ul>
Aus humanem Plasma gewonnener Faktor VIII - Faktor VIII Präparate, die Faktor VIII und vWF enthalten	aus Plasma vom Menschen gewonnener Blutgerinnungsfaktor VIII	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haemate® P: 12,6 h</li> <li>• IMMUNATE STIM plus®: 12,7 h</li> <li>• Voncento: 13,4 h</li> <li>• Wilate: ~15 h</li> </ul>
Turotocog alfa	humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, der unter Verwendung rekombinanter DNS-Technologie in einer Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NovoEight®: 11 h</li> </ul>
Simoctocog alfa	humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, der mittels rekombinanter DNS-Technologie in genetisch veränderten, humanen, embryonalen Nierenzellen (HEK) der Zelllinie HEK-293F hergestellt wird	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nuwiq: 12,5 h</li> </ul>
Moroctocog alfa	humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, der unter Verwendung rekombinanter DNS-Technologie in einer Ovarial-Zelllinie des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ReFacto AF®: 14,8 h</li> </ul>
*Halbwertszeiten können je nach verwendetem Assay variieren. Quelle: deutsche Fachinformation der jeweiligen Präparate (17-33)		

Gentechnisch hergestellte Faktoren haben den Vorteil, dass sie nicht die Gefahr einer Pathogen-Übertragung durch die Kontamination mit z. B. dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder Hepatitis-Virus mit sich bringen (13, 34).



Efmoroctocog alfa hat gegenüber anderen auf dem Markt befindlichen konventionellen Faktor VIII Präparaten den Vorteil, dass durch den zu Grunde liegenden Wirkmechanismus die mittlere Halbwertszeit signifikant gegenüber dem, aus humanem Plasma gewonnen, Faktor VIII, sowie den rekombinanten Faktor VIII Präparaten, erhöht ist (35).

Die momentan verfügbaren, rekombinanten Faktor VIII Präparate besitzen eine mittlere Halbwertszeit von 8 - 15 h, die ungefähr der des humanen Faktor VIII entspricht (13, 17-19, 26, 29, 30). Efmoroctocog alfa zeigt eine Steigerung der mittleren Halbwertszeit um das 1,5 fache im Vergleich zu ADVATE (17) und KOGENATE® Bayer (19), sowie um das 1,3 fache im Vergleich zu Helixate® NexGen (9, 30, 35, 36). Durch die Verlängerung der mittleren Halbwertszeit kommt es zu einer Verringerung des Blutungsrisikos und damit einhergehend zu einer erhöhten Sicherheit für die Patienten unter der Therapie mit Efmoroctocog alfa.

## 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 <sup>a</sup>
Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel). Efmoroctocog alfa kann bei allen Altersstufen angewandt werden.	nein	19.11.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Fachinformation ELOCTA<sup>®</sup> der Firma Swedish Orphan Biovitrum GmbH (10).

### 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 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	nicht zutreffend

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.

Kein weiteres Anwendungsgebiet in Deutschland, daher 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 Abschnitt 2.1:

Für die Informationsbeschaffung des Abschnittes 2.1 wurde eine unsystematische Literaturrecherche durchgeführt. Sekundärliteratur wurde zur Beschreibung des physiologischen Mechanismus der Blutgerinnungskaskade und des pathophysiologischen Mechanismus der Hämophilie A verwendet. Des Weiteren wurden die zu Grunde liegende Fachinformation für Efmoroctocog alfa sowie das *Common Technical Document* (CTD), zur Charakterisierung des Wirkmechanismus, herangezogen. Die Angaben zum Wirkmechanismus der einzelnen Medikamente wurden der jeweiligen aktuellen Fachinformationen entnommen.

#### Für Abschnitt 2.2:

Das Anwendungsgebiet von Efmoroctocog alfa wurde der Fachinformation für Efmoroctocog alfa (ELOCTA®) entnommen (10).

## 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. Thews G, Mutschler E, Vaupel P. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 5 ed: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 1999.
2. Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8 ed. Jena: Urban & Fischer Verlag München; 2001.
3. Palta A, Saroa R, Palta S. Overview of the coagulation system. Indian Journal of Anaesthesia. 2014;58(5):515-23.
4. Ammon HPT. Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch. 9 ed: Walter de Gruyter GmbH & Co. KG; 2004.
5. Rehm H, Hammar F. Biochemie light. 3 ed. Frankfurt am Main: Verlag Harri Deutsch; 2005.
6. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(1):41-8.
7. Achneck HE, Sileshi B, Parikh A, Milano CA, Welsby IJ, Lawson JH. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient: from vascular endothelium to circulatory assist device surface. Circulation. 2010;122(20):2068-77.
8. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4 ed 2014.
9. biogen idec (Swedish Orphan Biovitrum GmbH). Common Technical Document: Abschnitt 2.5 Clinical Overview. 2014.
10. biogen idec (Swedish Orphan Biovitrum GmbH). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2015.
11. Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nat Rev Immunol. 2007;7(9):715-25.
12. Jazayeri JA, Carroll GJ. Half-life extension by fusion to the Fc region. In: Kontermann R, editor. Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-lives. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2012.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Powell JS, Josephson NC, Quon D, Ragni MV, Cheng G, Li E, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*. 2012;119.
14. Ghetie V, Ward ES. Multiple role for the major histocompatibility complex class I-related receptor FcRn *Annual Review of Immunology*. 2000;18:739-66.
15. Oldenburg J, Barthels M. Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. *Hamostaseologie*. 2008;28:335-47.
16. Ferring Arzneimittel GmbH. Fachinformation MINIRIN parenteral. 2013.
17. Baxter A.G. Fachinformation ADVATE. 2015.
18. Baxalta Deutschland GmbH. Fachinformation Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000. 2015.
19. Bayer Pharma AG. Fachinformation KOGENATE® Bayer 1000 I.E. 2014.
20. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation Haemoctin® SDH 250/500/1000. 2014.
21. CSL Behring GmbH. Fachinformation Beriate® 250/500/1000/2000. 2015.
22. CSL Behring GmbH. Fachinformation Haemate® P 250/500/1000. 2015.
23. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation Fanhdi® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./1500 I.E. 2014.
24. intersero GmbH. Fachinformation Faktor VIII SDH Intersero. 2014.
25. Nordic Pharma GmbH/ Bio Products Laboratory Limited. Fachinformation Optivate® 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E. 2012.
26. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoEight®. 2015.
27. Octapharma AB. Fachinformation Nuwiq 1000 I.E. 2014.
28. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation OCTANATE 250/500/1000. 2015.
29. Pfizer Limited. Fachinformation ReFacto AF® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. 2012.
30. Bayer Pharma AG. Fachinfomation Helixate® NexGen 1000 I.E. 2014.
31. Baxalta Deutschland GmbH. Fachinformation IMMUNATE STIM plus 250 I.E./500 I.E./1000 I.E. 2015.
32. CSL Behring GmbH. Fachinformation Voncento 250 I.E./600 I.E. 2014.

33. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation Wilate 500/1000. 2014.
34. Martlew VJ. Peri-operative management of patients with coagulation disorders. *British Journal of Anaesthesia*. 2000;85(3):446-55.
35. Mancuso ME, Mannucci PM. Fc-fusion technology and recombinant FVIII and FIX in the management of the hemophilias. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:365-71.
36. Shapiro AD, Ragni MV, Kulkarni R, Oldenberg J, Srivastava A, Quon DV, et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein: extended-interval dosing maintains low bleeding rates and correlates with von Willebrand factor levels. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2014;12(11):1788-800.