

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Lonococog alfa (AFSTYLA)*

CSL Behring GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.01.2017

# 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 .....	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**

	<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 Arzneimittel im Anwendungsgebiet Hämophilie A .....	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	15
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	16

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade in vivo (modifiziert nach (5)) .....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADP	Adenosindiphosphat
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
bzw.	beziehungsweise
F	Faktor
FVIII	Faktor VIII
HMWK	hochmolekulares Kininogen (high molecular weight kininogen)
I.E.	Internationale Einheiten
inkl.	inklusive
PZN	Pharmazentralnummer
TF	Tissue Factor (Gewebsthromboplastin)
VWF	von Willebrand Faktor
WFH	World Federation of Hemophilia
z. B.	zum Beispiel

## 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>	Lonococog alfa
<b>Handelsname:</b>	AFSTYLA
<b>ATC-Code:</b>	B02BD02
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
12503522	EU/1/16/1158/001	250 I.E.	1 Stück
12503539	EU/1/16/1158/002	500 I.E.	1 Stück
12503545	EU/1/16/1158/003	1.000 I.E.	1 Stück
12503597	EU/1/16/1158/004	1.500 I.E.	1 Stück
12503574	EU/1/16/1158/005	2.000 I.E.	1 Stück
nicht zutreffend <sup>a</sup>	EU/1/16/1158/006	2.500 I.E.	1 Stück
12503580	EU/1/16/1158/007	3.000 I.E.	1 Stück

a: Die Wirkstärke mit 2.500 I.E. wird auf dem deutschen Markt nicht verfügbar sein.  
I.E.: Internationale Einheit; PZN: Pharmazentralnummer

### 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.*

Die Blutgerinnung oder Hämostase ist ein komplexer, dynamischer Vorgang für dessen reibungslosen Ablauf Komponenten aus Gefäßwand, Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren ineinandergreifen müssen. Sie kann in primäre und sekundäre Hämostase unterteilt werden.

#### Primäre Hämostase

Die primäre oder zelluläre Hämostase ist die erste Reaktion des Körpers auf eine Gefäßverletzung. Durch Verletzung der Gefäßwand werden subendotheliale Proteine wie beispielsweise Kollagen exponiert, an welche Thrombozyten adhären. Diese Bindung wird über den löslichen von Willebrand Faktor (VWF) vermittelt. Die Adhäsion führt zur Aktivierung der Thrombozyten, die daraufhin ihre Morphologie von der Plättchenform zu einer irregulären Form mit zahlreichen Pseudopodien ändern und eine Reihe von Faktoren aus intrazellulären Granula freisetzen. Darunter befinden sich vasokonstriktorisch wirkende Substanzen wie Thromboxan A<sub>2</sub> und Substanzen, welche die Thrombozytenaggregation weiter vorantreiben, z. B. Adenosindiphosphat (ADP) (1, 2). Der so entstehende Pfropf aus aggregierten Thrombozyten dichtet die Gefäßverletzung temporär ab (3). Eine Stabilisierung des Pfropfs und dauerhafte Blutstillung erfolgt durch die plasmatische Blutgerinnung (sekundäre Hämostase) (1).

#### Sekundäre Hämostase

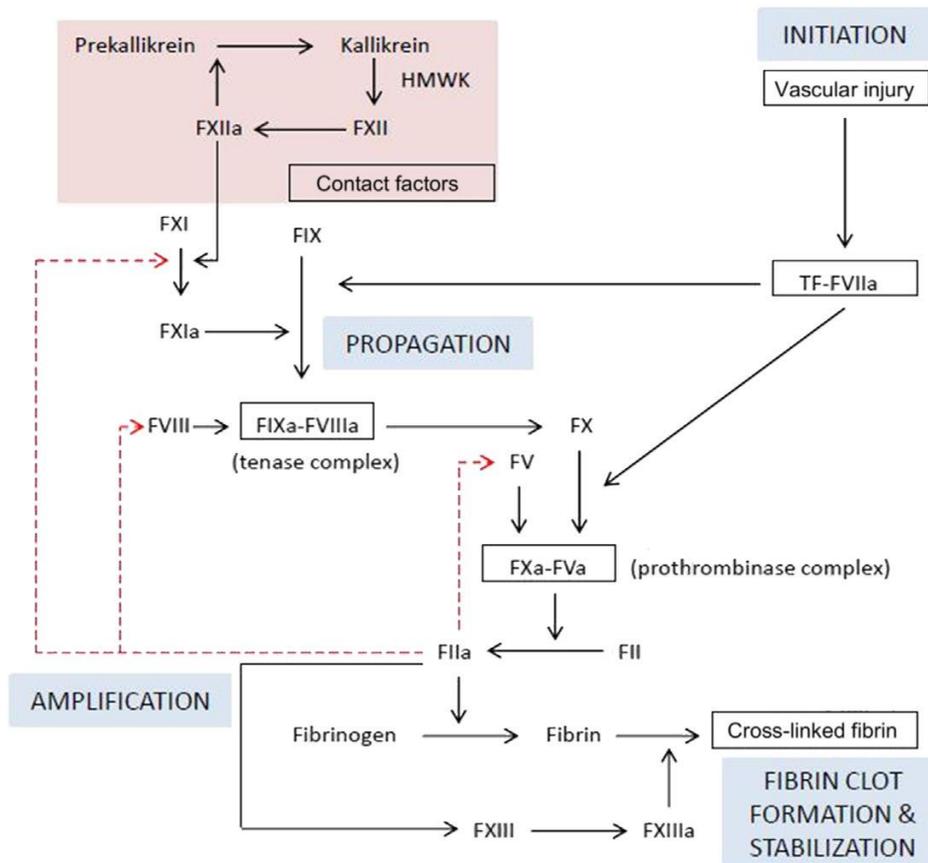
Während der sekundären oder plasmatischen Hämostase, die parallel zur primären Blutstillung abläuft, bildet sich ein Fibrinnetz aus, das den Thrombozyten-Pfropf stabilisiert (3). Sie läuft als enzymatische Kaskade aus aufeinander folgenden Gerinnungsfaktoren

(Gerinnungskaskade) ab und dient der dauerhaften Blutstillung durch die Umwandlung von löslichem Fibrinogen in vernetztes Fibrin. Bei den Gerinnungsfaktoren handelt es sich vor allem um Serinproteasen mit Ausnahme der Faktoren I (Fibrinogen) und VIIIa (4). Sie sind mit römischen Zahlen benannt, an die jeweils der Buchstabe „a“ angehängt wird, um die aktivierte Form zu beschreiben. Als Ko-Faktoren der Gerinnungsfaktoren dienen Calcium und Phospholipide (5).

Die sekundäre Blutgerinnung wird klassisch in einen extrinsischen und einen intrinsischen Aktivierungsweg unterteilt. Diese Darstellung der Gerinnungskaskade erklärt die Gerinnung in vitro und bestimmte Laborparameter sehr gut, lässt jedoch Fragen offen, z. B. warum ein Mangel bestimmter Gerinnungsfaktoren eine erhöhte Blutungsneigung zur Folge hat, während das Fehlen anderer Faktoren keine Blutgerinnungsstörung verursacht (6).

Das neuere zellbasierte Konzept der Blutgerinnung postuliert mehrere überlappende Phasen, die die Hämostase in vivo genauer wiedergeben und Koagulopathien besser erklären (2, 6).

Abbildung 2-1 zeigt eine schematische Darstellung der Gerinnungskaskade in vivo.



Der rote Kasten zeigt die Kontakt-Faktoren, die in vivo nur eine untergeordnete Rolle spielen. Die rot-gestrichelten Linien symbolisieren den Rückkopplungsmechanismus, der der Bildung kleiner Mengen Thrombins (Faktor IIa) aus der Initiationsphase folgt. F: Faktor; HMWK: hochmolekulares Kininogen (high molecular weight kininogen)

Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade in vivo (modifiziert nach (5))

Die erste Phase der Gerinnungskaskade, die Initiation, beginnt mit der Expression von Gewebsthromboplastin (TF: Tissue Factor; Faktor III) im verletzten Gefäß. Durch den TF wird der Faktor VII zu Faktor VIIa umgewandelt. Der Faktor VII/TF-Komplex katalysiert die Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa. Dieser Teil entspricht dem extrinsischen Weg der klassischen Gerinnungskaskade und läuft innerhalb von Sekunden ab (1, 2, 6, 7). Im zellbasierten Modell wird postuliert, dass der auf diese Art aktivierte Faktor Xa zusammen mit Faktor Va, der beispielsweise aus den Granula der Thrombozyten freigesetzt wurde, den Prothrombinasekomplex auf TF-exprimierenden Zellen bildet. Dies führt zur Umwandlung von Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin (Faktor IIa). Dieser Weg ist zu diesem Zeitpunkt nicht stabil und leicht durch einen der körpereigenen Gerinnungsinhibitoren zu unterbrechen, beispielsweise durch die Inaktivierung des von der Zelloberfläche dissoziierten Faktors Xa (2, 5-7).

Der langsamere intrinsische Weg der klassischen Gerinnungskaskade wird durch Verletzung der Gefäßwand aktiviert und beinhaltet eine Reihe von ineinandergreifenden Komponenten (z. B. hochmolekulares Kininogen, Präkallikrein, Kallikrein und Faktor XII). In vivo spielt der intrinsische Weg eine untergeordnete Rolle (3, 5).

Das in der Initiationsphase gebildete Thrombin reicht nicht aus, um genug Fibrin zu generieren, damit der Thrombozyten-Pfropf stabilisiert werden kann (5). Stattdessen werden durch die Bindung von Thrombin an Thrombozyten die Abläufe in der Amplifikationsphase in Rückkopplungsschleifen verstärkt. Thrombin aktiviert die Faktoren V, VIII und XI. Daraufhin erfolgt eine beschleunigte Aktivierung von Thrombin durch Faktor Xa und von Faktor Xa durch Faktor IXa. Faktor IXa kann im Gegensatz zu Faktor Xa von TF-exprimierenden Zellen zu Thrombozyten diffundieren (2, 5-7).

In der sich anschließenden Propagationsphase aktiviert der Komplex aus Faktor IXa und Faktor VIIIa auf der Thrombozytenoberfläche Faktor X. Die so entstehende größere Menge an Prothrombinasekomplex aus Faktor Xa und Va führt zu Bildung großer Thrombinmengen. Dies sichert eine stabile Thrombin- und Thrombozytenaktivierung im großen Maßstab und die für die dauerhafte Blutstillung nötige Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin. In der letzten Phase, der Stabilisierung, führt Thrombin zur Aktivierung von Faktor XIII, welcher Fibrin durch kovalente Bindungen vernetzt und den Thrombozyten-Pfropf stabilisiert (2, 5-7).

### **Blutgerinnungsstörungen**

Ist das komplexe System der Blutgerinnung gestört, beispielsweise durch das Fehlen eines Gerinnungsfaktors, ist eine lebenslang erhöhte Blutungsneigung die Folge (1). Hämophilie A ist eine solche angeborene Blutgerinnungsstörung, die auf verringerter Aktivität des Faktor VIII beruht und X-chromosomal rezessiv vererbt wird. Sie ist die häufigste Koagulopathie gefolgt von Hämophilie B, einer Faktor IX-Defizienz. Seltener ist die Hämophilie C, die auf einem Faktor XI-Mangel beruht (2). Die Schwere der Hämophilie A steht in direkten Zusammenhang mit der Restaktivität des Faktor VIII (2). Der Pathomechanismus der Hämophilie A ist in Modul 3, Abschnitt 3.2.1 beschrieben.

### **Wirkmechanismus von Lonoctocog alfa**

Lonoctocog alfa ist ein rekombinanter, einkettiger Faktor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) und kann bei allen Altersgruppen angewendet werden (8). Der rekombinant hergestellte Faktor VIII besteht aus kovalent gebundenen leichten und schweren Ketten. Endogener Faktor VIII wird als einkettiges Präkursorprotein mit 2.332 Aminosäuren gebildet und intrazellulär gespalten. Das so entstehende Heterodimer besteht aus einer schweren und einer leichten Ketten, die durch eine Metall-Ionen-Brückenbindung verbunden sind. Unter bestimmten Bedingungen z. B. während des Herstellungsprozesses kann diese Bindung dissoziieren, was in einem inaktivem Faktor VIII-Molekül resultiert. Bei Lonoctocog alfa wird die Dissoziation von schwerer und leichter Kette durch die kovalente Bindung verhindert, was zu einer erhöhten Stabilität in vitro und in vivo führt (9-11). Aktivierter rekombinanter, einkettiger Faktor VIII ist strukturell vergleichbar mit aktiviertem

endogenem Faktor VIIIa (9, 12). Es konnte für Lonoctocog alfa eine stärkere Bindung an den VWF gezeigt werden als für Octocog alfa (Advate), was in einer verstärkten Stabilität und längeren Verfügbarkeit resultiert und dem Potential, die Zahl der nötigen Injektionen zu reduzieren (11). Dies zeigt sich auch in einer verbesserten Pharmakokinetik (Halbwertszeit, Fläche unter der Kurve (Area under the curve, AUC) und Clearance) gegenüber Octocog alfa (Advate) (13).

*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.*

### **Substitutionstherapie**

Bei Hämophilie A-Patienten wird die natürliche Blutgerinnung durch die Substitution von Faktor VIII wiederhergestellt. Es gibt zwei Arten von Faktor VIII-Produkten: aus humanem Plasma gewonnene und rekombinant hergestellte Präparate (siehe Tabelle 2-3). Die Leitlinie der World Federation of Hemophilia (WFH) gibt keiner der beiden Produktklassen den Vorzug (14).

Die aus humanem Plasma gewonnenen und rekombinanten Faktor VIII-Präparate (inkl. Lonoctocog alfa) substituieren alle das fehlende Faktor VIII-Protein (8, 15-35). Die physiologische Wirkung entspricht der des endogenen Faktor VIII (siehe oben). Durch die Substitutionstherapie wird der Faktor VIII-Plasmaspiegel angehoben und der Faktor VIII-Mangel sowie die Blutungsneigung vorübergehend korrigiert. Nach der Injektion bindet Faktor VIII an VWF. Der Komplex aus Faktor VIIIa und IXa aktiviert Faktor X, welcher die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin bewirkt.

Es bestehen jedoch Unterschiede in Herstellung bzw. Gewinnung der einzelnen Produkte und, im Falle der rekombinanten Faktor VIII-Produkte, in der Molekülstruktur. Während bei den Octocog alfa-Präparaten (Advate, Kogenate Bayer, Helixate<sup>®</sup> NextGen, Recombinate Antihämophilie Faktor, Iblis<sup>®</sup> und Kovaltry<sup>®</sup>) die volle Länge und natürliche Struktur des Faktor VIII erhalten wurde, handelt es sich bei Simoctocog alfa (Nuwiq), Turoctocog alfa (NovoEight<sup>®</sup>) und Moroctocog alfa (ReFacto AF<sup>®</sup>) um Faktor VIII-Moleküle, bei denen die B-Domäne deletiert oder verkürzt wurde. Bei Efmoroctocog alfa (Elocta<sup>®</sup>) handelt es sich ebenfalls um ein B-Domänen-deletierten Faktor VIII, der mit der Fc-Domäne eines Immunglobulins kovalent verbunden ist. Im Gegensatz zu Lonoctocog alfa liegen sowohl aus humanem Plasma gewonnene als auch rekombinante Faktor VIII-Präparate als Moleküle mit zwei über Metall-Ionen-Brückenbindung verbundenen Ketten vor (12).

### Weitere Therapieoptionen

Neben der Substitutionstherapie mit Faktor VIII-Präparaten gibt es weitere Therapieoptionen, die in die Blutgerinnung eingreifen. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hämophilie A ist Desmopressin eine Behandlungsalternative, da es die Faktor VIII- und VWF-Level anhebt (14). Ebenso wie Tranexamsäure, Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion und Eptacog alfa (Faktor VIIa) ist es jedoch nicht zur dauerhaften Behandlung der Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) zugelassen. Diese Arzneimittel finden Anwendung bei leichter Hämophilie A, als adjuvante Therapie bei Operationen oder zur Behandlung von Patienten mit Inhibitoren gegen Faktor VIII. Da diese Arzneimittel nicht zu dauerhaften Behandlung der Hämophilie A indiziert sind, wird im Folgenden nicht weiter auf sie eingegangen. Tabelle 2-3 gibt eine Übersicht der in Deutschland zur Behandlung der Hämophile A zugelassenen Arzneimittel.

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet Hämophilie A

Name	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Wirkmechanismus
<b>aus humanem Plasma gewonnener Faktor VIII-Präparate</b>		
Beriate® (16)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels eingesetzt werden.	Durch die Substitutionstherapie wird der Faktor VIII-Plasmaspiegel angehoben und der Faktor VIII-Mangel und die Blutungsneigung vorübergehend korrigiert.
Faktor VIII SDH Intersero (17)	Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII-Mangel)</li> <li>• Erworbenem Faktor VIII-Mangel.</li> <li>• Behandlung von Patienten mit Faktor VIII Inhibitor.</li> </ul> Dieses Produkt enthält den von Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung der von Willebrand-Krankheit indiziert.	
Fanhdi® (18)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann zur Behandlung von erworbenem Faktor-VIII-Mangel eingesetzt werden.	
Haemoclin® SDH (19)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt enthält den von-Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung der von-Willebrand-Krankheit indiziert.	

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Name	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Wirkmechanismus
Octanate (20)	Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel),</li> <li>• Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel,</li> <li>• Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor</li> </ul> Octanate enthält keinen von Willebrand-Faktor in pharmazeutisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung des von Willebrand-Syndroms indiziert.	
Optivate® (21)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).	
Haemate® P (22)	Hämophilie A (kongenitaler FVIII-Mangel): Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels und zur Behandlung von Patienten mit Antikörpern gegen Faktor VIII eingesetzt werden.	
Immunate (23)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A, Hämophilie A mit Faktor VIII-Inhibitor, erworbener Faktor VIII-Mangel aufgrund einer spontanen Entwicklung von Faktor VIII-Inhibitor). Behandlung von Blutungen bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom mit Faktor VIII-Mangel, wenn kein spezifisches bei von-Willebrand-Syndrom wirksames Plasmapräparat zur Verfügung steht.	
Voncento (24)	Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel): Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A.	
Wilate (25)	Hämophilie A: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel).	

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Name	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Wirkmechanismus
<b>rekombinante Faktor VIII-Präparate</b>		
Octocog alfa		Durch die Substitutionstherapie wird der Faktor VIII-Plasmaspiegel angehoben und der Faktor VIII-Mangel und die Blutungsneigung vorübergehend korrigiert.
(Recombinate Antihämophilie Faktor) (26)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Das Produkt enthält keinen von-Willebrand-Faktor und eignet sich daher nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms.  Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 eignet sich für alle Altersklassen vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen.	
(Helixate® Nexgen; Kogenate Bayer) (27, 28)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.  Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.	
(Advate) (29)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Advate ist für alle Altersgruppen indiziert	
(Kovaltry®; Iblis®) (30, 31)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry/Iblis kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	
Moroctocog alfa (Refacto AF®) (32)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)  ReFacto AF ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener, geeignet.  ReFacto AF enthält keinen Von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des Von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert.	
Turoctocog alfa (NovoEight®) (33)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	
Simoctocog alfa (Nuwiq) (34)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Name	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Wirkmechanismus
Efmoroctocog alfa (Elocta®) (35)	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Elocta kann bei allen Altersgruppen angewendet werden	
Lonoctocog alfa (AFSTYLA) (8)	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). AFSTYLA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	
Quelle: deutsche Fachinformationen der jeweiligen Produkte (8, 16-35) FVIII: Faktor VIII		

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 2-4: 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 (angeborener Faktor VIII-Mangel). AFSTYLA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	nein	04.01.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. inkl.: inklusive			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-4 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von AFSTYLA (8) und dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (36).

### 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 2-5 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 2-5: 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
inkl.: inklusive	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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 Angaben zu ATC-Code und die Informationen zu den Packungsgrößen sowie dem Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von AFSTYLA sowie internen Quellen von CSL Behring (8). Die Beschreibung der Hämostase basiert auf einer orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank Pubmed. Die Angaben zu den Wirkmechanismen der einzelnen Arzneimittel wurden der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer (15) und den jeweiligen Fachinformationen entnommen (8, 16-35).

## 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. Forth W, Henschler D, Rummel W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8 ed: Urban & Fischer Verlag; 2001.
2. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian J Anaesth. 2014;58(5):515-523.
3. Thews G, Mutschler E, Vaupel P. Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen. 5 ed: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 1999.
4. Rehm H, Hammar F. Biochemie light. 3 ed: Verlag Harri Deutsch; 2005.
5. Kumar R, Carcao M. Inherited abnormalities of coagulation: hemophilia, von Willebrand disease, and beyond. Pediatr Clin North Am. 2013;60(6):1419-1441.
6. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(1):41-48.
7. Hoffman M, Monroe DM. A Cell-based Model of Hemostasis. Thromb Haemost. 2001;85.
8. CSL Behring GmbH. Fachinformation AFSTYLA 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E./ 2000 I.E./ 2500 I.E./ 3000 I.E. (Stand: Januar 2017). 2017.
9. Zollner SB, Raquet E, Muller-Cohrs J, Metzner HJ, Weimer T, Pragst I, et al. Preclinical efficacy and safety of rVIII-SingleChain (CSL627), a novel recombinant single-chain factor VIII. Thromb Res. 2013;132(2):280-287.
10. Tiede A. Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. J Thromb Haemost. 2015;13 Suppl 1:S176-179.
11. Zollner S, Raquet E, Claar P, Müller-Cohrs J, Metzner HJ, Weimer T, et al. Non-clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rVIII-SingleChain, a novel recombinant single-chain factor VIII. Thromb Res. 2014;134(1):125-131.
12. Schmidbauer S, Witzel R, Robbel L, Sebastian P, Grammel N, Metzner HJ, et al. Physicochemical characterisation of rVIII-SingleChain, a novel recombinant single-chain factor VIII. Thromb Res. 2015;136(2):388-395.
13. Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, Gill JC, Morfini M, Powell JS, et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate<sup>®</sup>) in patients with severe haemophilia A. Haemophilia. 2016.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
15. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage. 2014.
16. CSL Behring GmbH. Fachinformation Beriate® 250/ 500/ 1000/ 2000 (Stand: Juni 2016). 2016.
17. Intersero GmbH. Fachinformation Faktor VIII SDH Intersero (Stand: Oktober 2016). 2016.
18. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation Fanhdi® 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E (Stand: Oktober 2014). 2014.
19. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation Haemoctin® SDH 250/ 500/ 1000 (Stand: September 2016). 2016.
20. Octapharma GmbH. Fachinformation Octanate 250/ 500/ 1000 (Stand: September 2015). 2015.
21. Bio Products Laboratory Limited. Fachinformation Optivate® 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E (Stand: Juni 2012). 2012.
22. CSL Behring GmbH. Fachinformation Haemate® P 250/ 500/ 1000 (Stand: Oktober 2016). 2016.
23. Baxalta Deutschland GmbH. Fachinformation Immunate 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E (Stand: Juli 2016). 2016.
24. CSL Behring GmbH. Fachinformation Voncento 500 I.E./ 1200 I.E. (Stand: Juli 2015). 2015.
25. Octapharma GmbH. Fachinformation Wilate 500/ 1000 (Stand: Juni 2015). 2015.
26. Baxalta Deutschland GmbH. Fachinformation Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 (Stand: Juli 2016). 2016.
27. Bayer Pharma AG. Fachinfomation Helixate® NexGen 250/ 500/ 1000/ 2000/ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand: September 2016). 2016.
28. Bayer Pharma AG. Fachinformation Kogenate Bayer 250/ 500/ 1000/ 2000/ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand: September 2016). 2016.
29. Baxter AG. Fachinformation Advate (Stand: Mai 2015). 2015.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

30. Bayer Pharma AG. Fachinformation Kovaltry® 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand: Februar 2016). 2016.
31. Bayer Pharma AG. Fachinformation Iblis 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand: Februar 2016). 2016.
32. Pfizer Limited. Fachinformation ReFacto AF® 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Juli 2016). 2016.
33. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoEight® (Stand: Juni 2015). 2015.
34. Octapharma AB. Fachinformation Nuwiq 1000 I.E (Stand: November 2015). 2015.
35. Biogen Idec Ltd. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Elocta® 250 I.E./ 500 I.E./ 750 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 2015.
36. Europäische Kommission. DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 4.1.2017 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "AFSTYLA - lonoctocog alfa" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2017.