

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Emicizumab (Hemlibra[®])

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.03.2018

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	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
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 Emicizumab.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	14
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete von Emicizumab (Hemlibra [®])	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Wirkmechanismen in der Therapie der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aPCC	Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (FEIBA NF)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BE	Bethesda-Einheit
EMA	European Medicines Agency
FVIIa	Aktivierter Faktor VII
FVIII	Faktor VIII
FVIIIa	Aktivierter Faktor VIII
FIX	Faktor IX
FIXa	Aktivierter Faktor IX
FX	Faktor X
FXa	Aktivierter Faktor X
ITI	Immuntoleranz-Induktion
mAK	Monoklonaler Antikörper
PZN	Pharmazentralnummer
rFVIIa	Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa (Eptacog alfa (aktiviert), NovoSeven®)
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.

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:	Emicizumab
Handelsname:	Hemlibra®
ATC-Code:	B02BX06

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 Emicizumab

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12892736	EU/1/18/1271/001	30 mg	1,0 ml (30 mg/ml)
10183534	EU/1/18/1271/002	60 mg	0,4 ml (150 mg/ml)
12892713	EU/1/18/1271/003	105 mg	0,7 ml (150 mg/ml)
10184029	EU/1/18/1271/004	150 mg	1,0 ml (150 mg/ml)

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.

Emicizumab (Hemlibra[®]) ist der erste rekombinante (gentechnisch hergestellte), humanisierte, bispezifische, monoklonale Antikörper (mAK) für die Behandlung der Hämophilie A. Emicizumab bindet gleichzeitig an die Faktoren IX (FIX) und X (FX) (bispezifisch) und ersetzt damit Faktor VIII (FVIII) in der humanen Blutgerinnung (1). Hemlibra[®] wird subcutan injiziert, und ist in allen Altersgruppen zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern zugelassen.

Pathophysiologie der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern

Bei der Hämophilie A handelt es sich um eine seltene, erblich bedingte Erkrankung des Blutgerinnungssystems, die zu einer lebenslang erhöhten Blutungsneigung aufgrund einer eingeschränkten Blutgerinnung führt. Die Ursache der eingeschränkten Blutgerinnung ist ein durch Genmutation verursachter Verlust bzw. eine verminderte Funktionsfähigkeit von FVIII, einem zentralen Protein der Gerinnungskaskade (2).

Aufgrund des X-chromosomal rezessiven Vererbungsmusters der Erkrankung sind nahezu ausschließlich Jungen und Männer von der Hämophilie A betroffen. Charakteristisch sind Blutungen in Gelenken, Muskulatur und Haut, aber auch lebensbedrohliche, intrakranielle Blutungen, die sowohl traumatisch als auch spontan auftreten können. Neben dem erhöhten Risiko, direkt an den Folgen einer Blutung zu versterben, also zu verbluten, entstehen kurz- und langfristige Schäden an den von der Blutung betroffenen Stellen. Besonders Organ- und innere Blutungen stellen eine große Gefährdung dar, da diese nicht sichtbar sind. Bei Gelenkblutungen kommt es, neben akuten Schmerzen infolge der Einblutungen und der konsekutiven Entzündungsreaktionen, bei wiederholtem Einbluten zu Bewegungseinschränkungen und Funktionsverlust der Gelenke (hämophile Arthropathie) (3). Daher ist für Patienten mit Hämophilie A die prophylaktische Therapie mit FVIII bzw. im Fall einer Blutung die bedarfsbedingte Substitution von FVIII die Therapie der Wahl, da nur dadurch Blutungen wirksam vermindert oder kontrolliert sowie Folgeschäden reduziert werden können (4, 5).

Eine schwerwiegende Komplikation der FVIII-Substitutionstherapie ist eine Immunreaktion gegen FVIII, die durch die Bildung von Antikörpern, sogenannten Hemmkörpern oder Inhibitoren, charakterisiert ist. In Folge einer FVIII-Hemmkörperbildung kommt es zu einer Einschränkung bzw. einem Verlust der Wirksamkeit verabreichter FVIII-Präparate. Diese

Therapiekomplication tritt bei etwa einem Drittel der mit FVIII behandelten Patienten auf und birgt durch das resultierende unzureichende Ansprechen auf die FVIII-Substitution eine potenzielle Lebensgefahr aufgrund sehr schlecht kontrollierbarer Blutungen (6). Ergebnisse einer US-amerikanischen Studie zeigen, dass Patienten mit FVIII-Hemmkörpern ein um bis zu 70 % erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten ohne FVIII-Hemmkörper aufweisen. In der gleichen Studie war nahezu die Hälfte (42 %) aller Todesfälle von Patienten mit Hemmkörpern auf eine Blutung zurückzuführen (7).

Die Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern ist besonders häufig bei Patienten mit einer schweren Hämophilie A (FVIII-Restaktivität von < 1 %), bei der die Aktivität des endogenen FVIII besonders niedrig ist und somit per se ein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt (4). Das Risiko der FVIII-Hemmkörperbildung ist in den ersten 50 Expositionstagen der FVIII-Gabe am höchsten. Aus diesem Grund werden FVIII-Hemmkörper bei einem Großteil der Hämophilie A-Patienten bereits im Kleinkindalter diagnostiziert (4, 6, 8). Die durch FVIII-Hemmkörper herabgesetzte bzw. aufgehobene Wirksamkeit von FVIII-Präparaten hat zur Folge, dass etwaige Blutungen trotz hochdosierter FVIII-Gabe nur unzureichend kontrolliert werden können – mit entsprechenden Langzeitfolgen oder auch akut lebensbedrohlichen Situationen.

Auch bei Patienten mit einer milden (5 – 40 % FVIII-Restaktivität) oder mittelschweren (1 - 5 % FVIII-Restaktivität) Ausprägung der Erkrankung treten Hemmkörper gegen FVIII auf, jedoch infolge der selteneren Exposition gegenüber FVIII-Präparaten meist erst im jugendlichen oder erwachsenen Alter (4, 9). Bei diesen Patienten zeigt sich durch die Bildung von Hemmkörpern neben der schlechteren Kontrollierbarkeit der Blutungen zusätzlich eine erhebliche Zunahme der Blutungsrate trotz der Gabe von zuvor wirksamen Mengen an FVIII-Präparaten (10).

Aktuell ist das therapeutische Ziel bei der Behandlung der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern, die FVIII-Hemmkörper zu eliminieren, um den Patienten wieder einen verbesserten Schutz vor Spontanblutungen zu ermöglichen. Hierfür stellt die Immuntoleranz-Induktion (ITI) den derzeitigen therapeutischen Standard in Deutschland dar. Im Zuge der ITI wird mit einer hochfrequenten und hochdosierten FVIII-Gabe versucht, die vorhandenen FVIII-Hemmkörper zu eliminieren und deren Neubildung zu verhindern. Im Fall einer erfolgreichen ITI können betroffene Patienten im Anschluss wieder regulär mit FVIII therapiert werden (11).

Alle ITI-Protokolle haben gemein, dass sie für die meist sehr jungen Patienten aufwändig und kostenintensiv sind. Aus Sicht des Patienten stellt die ITI aufgrund der hohen Frequenz (bis zu mehrmals täglich) und der langen Dauer (bedingt durch hohe Volumina) von intravenösen Infusionen und häufigen Arztbesuchen, die über einen Behandlungszeitraum von bis zu mehreren Jahren erfolgen, eine enorme Belastung dar (12, 13). Ferner sprechen nicht alle behandelten Patienten auf eine ITI an, was sich in einer Mißerfolgsquote von bis zu 30 % widerspiegelt (13). Die verbleibenden Therapieoptionen für diese Patienten sind ein weiterer ITI-Versuch, gegebenenfalls unter Hinzunahme eines immunsuppressiven Medikaments, oder eine dauerhafte Behandlung mit Bypassing-Präparaten als Bedarfsbehandlung oder

Prophylaxe (14, 15). Auf die Behandlung mit Bypassing-Präparaten wird im Abschnitt zum Wirkmechanismus anderer, in Deutschland zugelassener Arzneimittel ausführlicher eingegangen, da diese, im Gegensatz zur ITI, als direkte Vergleichstherapie zu Emicizumab anzusehen sind.

Parallel zur Elimination der FVIII-Hemmkörper bzw. bei erfolgloser ITI ist das therapeutische Ziel in der Hämophilie A mit und ohne FVIII-Hemmkörper, Blutungen gänzlich zu vermeiden bzw. Blutungen maximal zu kontrollieren und die Belastung der Patienten durch die Therapie möglichst gering zu halten. Dadurch könnten Langzeitschäden verhindert und die Lebensqualität gesteigert werden (5). Alle bislang verfügbaren Behandlungsoptionen sind durch die intravenöse Anwendung, Infusionshäufigkeit und -dauer mit erheblichen Belastungen für Patienten und deren Familien verbunden (16, 17). Die bei Patienten mit FVIII-Hemmkörpern eingesetzten Therapien bleiben, hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bei der Kontrolle und Vorbeugung von Blutungen, hinter den verabreichten FVIII-Präparaten bei Patienten ohne FVIII-Hemmkörper zurück (14). Da die Therapielast der bisher zur Verfügung stehenden prophylaktischen Behandlung besonders hoch ist, lehnen zum Teil Patienten bzw. Eltern von Patienten diesen Therapieansatz ab und gehen somit ein erhöhtes Risiko für Blutungen ein, die dann erst bei Auftreten behandelt werden (18, 19).

Wirkmechanismus Emicizumab

Vor dem Hintergrund des Therapiebedarfs bei der Hämophilie A mit und ohne FVIII-Hemmkörpern wurde Emicizumab entwickelt – der erste bispezifische mAK, der in der Gerinnungskaskade den bestehenden FVIII-Mangel überbrückt und damit die Gabe von FVIII ersetzen kann, unabhängig von der Anwesenheit von FVIII-Hemmkörpern.

FVIII ist ein essentieller Reaktionspartner in einem Schlüsselschritt der plasmatischen Blutgerinnung, der Bildung von aktiviertem Faktor Xa (FXa) (20). Von größter Wichtigkeit für den adäquaten Ablauf dieses Schrittes ist die Bildung eines Enzymkomplexes aus aktiviertem Faktor VIII (FVIIIa) und aktiviertem Faktor IX (FIXa). Dieser Komplex katalysiert die Reaktion von FX zu FXa (21). Entscheidend ist die exakte räumliche Positionierung der Reaktionspartner zueinander (22). Durch diesen Aktivierungsschritt wird die gemeinsame Endstrecke der Blutgerinnung eingeleitet, welche in der Bildung von Fibrin mündet. Dadurch wird das zuvor entstandene Thrombozytenaggregat (Thrombus) stabilisiert und fest an der Wand des verletzten Gefäßes verankert. Dies ermöglicht eine endgültige Blutstillung (Hämostase) (siehe Abbildung 1).

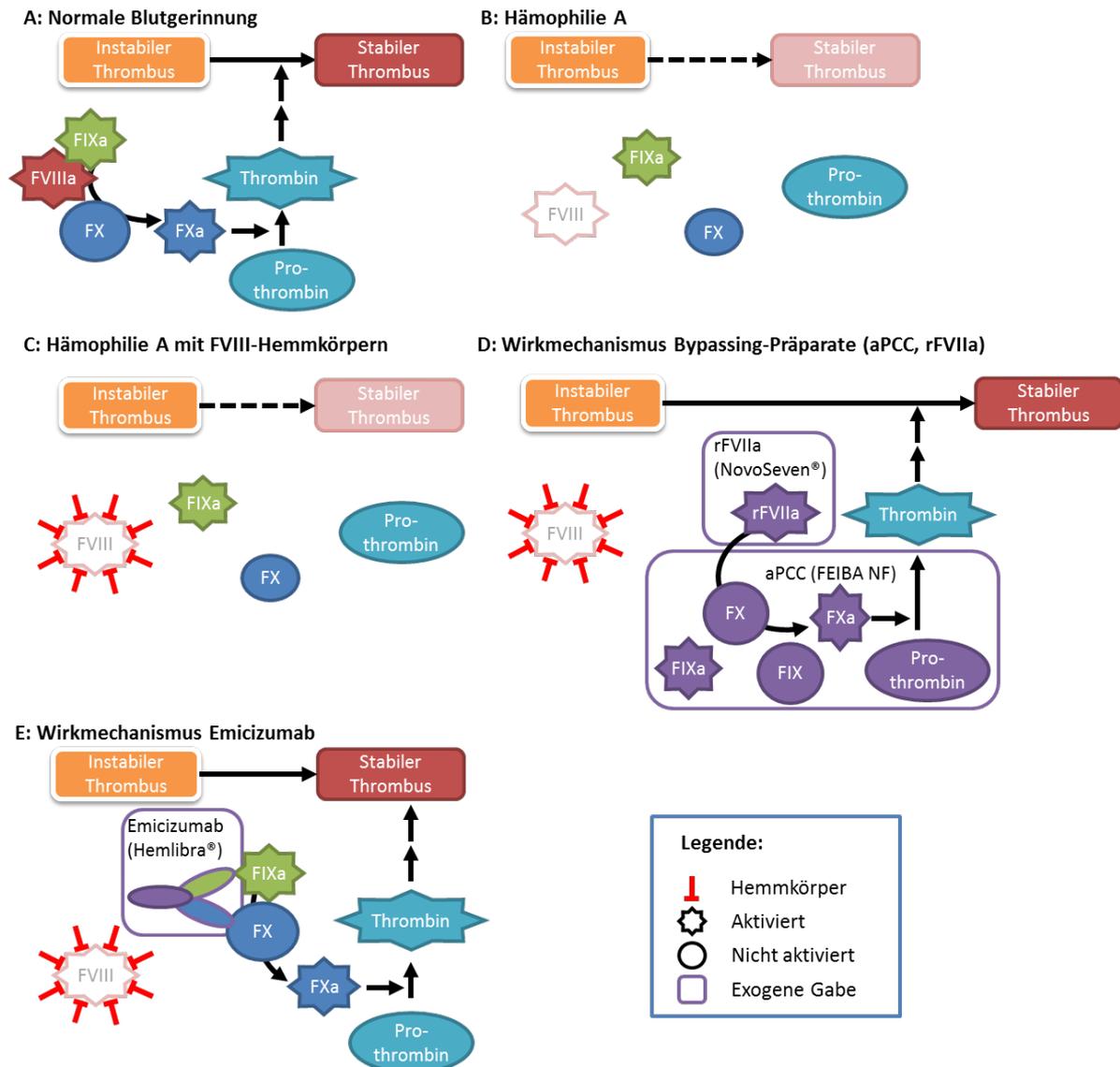


Abbildung 1: Vereinfachte schematische Darstellung der Wirkmechanismen in der Therapie der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern

A: Normale Blutgerinnung

Physiologische Rolle von FVIII im Rahmen der Blutgerinnung – durch die Interaktion von FVIIIa mit FIXa und FX wird FX aktiviert, welcher die nächsten Schritte in der Gerinnungskaskade initiiert, die im weiteren Verlauf zu einem stabilen Thrombus führen. Aus Gründen der Vereinfachung ist der extrinsische Weg über FVII, der in geringerem Ausmaß ebenfalls zur Bildung eines Thrombus führt, nicht dargestellt.

B: Hämophilie A

Durch die geminderte oder fehlende Aktivität von FVIII in der Hämophilie A erfolgt keine Stabilisierung des vorläufigen Thrombus. Um die Gerinnungsfunktion wieder herzustellen, muss FVIII exogen substituiert werden (aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt).

C: Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern

Durch eine Immunreaktion auf die exogene Substitution von FVIII entstehen Hemmkörper gegen FVIII (rot dargestellt), so dass die FVIII Präparate nicht bzw. erst in sehr hohen Dosierungen wirksam sind. Sowohl exogen substituiertes als auch gegebenenfalls körpereigenes FVIII wird durch die FVIII-Hemmkörper inhibiert.

D: Wirkmechanismus der Bypassing-Präparate (aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (aPCC, FEIBA NF) und rekombinanter, aktivierter FVII (rFVIIa)(aktiviertes Eptacog alfa, NovoSeven®)

Sowohl aPCC (FEIBA NF) als auch rFVIIa umgehen den durch FVIII-Hemmkörper inhibierten FVIII-abhängigen Schritt (Bypass) und nutzen alternative Aktivierungsschritte der Gerinnung. Dabei wird FX entweder direkt durch rFVIIa aktiviert oder das Gemisch aus verschiedenen plasmatischen Gerinnungsfaktoren in Form von aPCC (FEIBA NF) führt zur Stabilisierung des Thrombus.

E: Wirkmechanismus Emicizumab

Emicizumab ist ein bispezifischer mAK, der durch Bindung von FIXa und FX zu einen Komplex führt, der eine FX Aktivierung bedingt. Durch seine strukturelle Differenzierung von FVIII ist Emicizumab auch in Anwesenheit von FVIII-Hemmkörpern wirksam.

Im Falle eines Fehlens bzw. der Inhibition von funktionsfähigem FVIII, wie es bei der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern der Fall ist, kann der Enzymkomplex aus FVIIIa und FIXa nicht gebildet werden (siehe Abbildung 1C), und die Aktivierung von FX bleibt somit aus. In der Folge kommt es zu einer eingeschränkten Hämostase und Gefäßverletzungen werden verzögert und/oder nicht nachhaltig verschlossen.

Aufgrund seiner Eigenschaften als bispezifischer mAK und durch den asymmetrischen Aufbau bindet Emicizumab simultan sowohl aktive (FIXa) als auch inaktive Formen von FIX sowie FX (1). Die Bildung des Komplexes aus Emicizumab mit FIXa und FX erlaubt FIXa seine enzymatische Aktivität auszuüben und FX auch in Abwesenheit von FVIII zu aktivieren (Abbildung 1E). Die nachgeschalteten Schritte in der Gerinnungskaskade entsprechen dann dem physiologischen Ablauf der Gerinnung.

Bedeutsam ist, dass Emicizumab unabhängig von der Anwesenheit von FVIII-Hemmkörpern wirksam ist. Da Emicizumab keine strukturelle Ähnlichkeit mit dem FVIII-Protein aufweist, kann es von den FVIII-Hemmkörpern nicht gebunden und inaktiviert werden. Durch diesen innovativen Wirkmechanismus ermöglicht Emicizumab Patienten mit FVIII-Hemmkörpern einen nahezu kontinuierlichen Schutz vor Blutungen.

Darüber hinaus ist die Halbwertszeit von Emicizumab erheblich länger als die eines verabreichten FVIII-Proteins bzw. Bypassing-Präparates (23). Dies ermöglicht ein deutlich längeres Applikationsintervall zwischen zwei Behandlungen (sieben Tage) bei einer konstant hohen Wirksamkeit.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Ein weiterer wesentlicher Vorteil gegenüber den derzeit verfügbaren Therapieoptionen für Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern ist die subcutane Applikation, die eine erhebliche Reduktion der Therapielast für den Patienten im Vergleich zur intravenösen Gabe möglich macht.

Aufgrund des innovativen Wirkmechanismus in Verbindung mit der, durch die lange Halbwertszeit bedingte, einmal wöchentlichen subcutanen Gabe hat Emicizumab im Jahr 2014 die Orphan Drug Designation der European Medicines Agency (EMA) erhalten und wurde im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens (*accelerated assessment*) in der Europäischen Union zugelassen (24, 25).

Für Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern bedeutet Emicizumab eine einfach applizierbare Prophylaxe mit sehr gutem Schutz vor lebensbedrohlichen und anderen Blutungen sowie deren Folgen.

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 Behandlung mit Emicizumab zielt, im Gegensatz zur ITI, nicht darauf ab die FVIII-Hemmkörper zu eliminieren, sondern bewirkt unabhängig von deren Anwesenheit einen normalisierten Ablauf der Gerinnungskaskade. Als Folge grundlegender Unterschiede zu FVIII, induziert Emicizumab keine Bildung von FVIII-Hemmkörpern und kann gleichzeitig von diesen auch nicht gebunden oder in der Wirksamkeit eingeschränkt werden. Während in den klinischen Phase I/II Studien in einzelnen Fällen Antikörper gegen Emicizumab festgestellt wurden, hatten diese jedoch keine neutralisierende Wirkung, so dass die anhaltende Effektivität von Emicizumab gewährleistet war (23, 26). In den pivotalen Phase III-Studien (HAVEN 1 und HAVEN 2) wurden bislang keine Antikörper gegen Emicizumab nachgewiesen (27).

In der Indikation Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern stehen derzeit mit den sogenannten Bypassing-Präparaten Eptacog alfa, aktiviert (rekombinanter FVIIa; rFVIIa, NovoSeven®) oder aPCC (FEIBA NF) und den FVIII-Präparaten in höherer Dosis zwei therapeutische Optionen zu Verfügung (14).

Bypassing-Präparate

Besonders bei Patienten mit stark ausgeprägter FVIII-Hemmkörper-Aktivität erfolgt die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen mit den Bypassing-Präparaten aPCC (FEIBA NF) und rFVIIa. Diese Medikamente werden eingesetzt, unabhängig davon, ob der Patient sich vor einer ITI-Behandlung befindet, diese aktuell durchläuft oder bereits abgeschlossen hat.

Bei aPCC (FEIBA NF) handelt es sich um ein Gemisch verschiedener Bestandteile der Gerinnungskaskade (u.a. Prothrombin, aktivierter Faktor VII (FVIIa), FIX, FXa). Das genaue

Wirkprinzip von aPCC (FEIBA NF) ist bisher nicht vollständig geklärt; es wird jedoch davon ausgegangen, dass durch aPCC der bei der Hämophilie A gestörte Schritt in der Gerinnungskaskade umgangen wird und die Blutgerinnung ohne FVIII stattfinden kann (Abbildung 1D) (18, 28). Im Unterschied zu aPCC (FEIBA NF) wird mit rFVIIa kein plasmatisches Gerinnungsfaktorgemisch zugeführt, sondern es kommt zu einer direkten Aktivierung von endogenem FX, wodurch die Blutgerinnung ermöglicht wird (Abbildung 1D) (29, 30). Rekombinanter FVIIa wird bei Patienten mit FVIII-Hemmkörpern nur zur Behandlung von Blutungen bzw. zur Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen angewendet und stellt damit im deutschen Versorgungskontext keine zugelassene Option einer Routineprophylaxe dar.

Die prophylaktische Therapie mit aPCC (FEIBA NF) ist mit folgenden Schwierigkeiten verbunden: Ungünstige pharmakokinetische Eigenschaften mit kurzer Halbwertszeit führen zur Notwendigkeit von täglichen oder zweitäglichen intravenösen Gaben (28). Die Behandlung mit aPCC (FEIBA NF) verursacht durch eine langwierige Infusion einen erheblichen zeitlichen Mehraufwand (28). Bei einigen Patienten fehlt ein geeigneter venöser Zugang (schlechter Venenstatus, nicht vorhandene Möglichkeit der Implantation eines venösen Portsystems), so dass die Durchführung einer Prophylaxe nur sehr schwer möglich ist (15).

Neben der hohen Therapielast ist hervorzuheben, dass auch eine Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) häufig nicht ausreichend ist, um Blutungen zu verhindern bzw. zu kontrollieren und die Patienten weiterhin an den Folgen von spontanen oder traumatisch bedingten Blutungen leiden (14, 15, 31).

Im Gegensatz zu den Bypassing-Präparaten ist Emicizumab nicht zur akuten Behandlung von Blutungsereignissen zugelassen, sondern ausschließlich zur prophylaktischen Anwendung (32). Aufgrund seines vollkommen neuartigen Wirkmechanismus und der subcutanen Applikationsform unterscheidet sich Emicizumab grundlegend von Bypassing-Präparaten. Während die Bypassing-Präparate den FVIII-abhängigen Aktivierungsschritt „umgehen“, imitiert Emicizumab den physiologischen Ablauf der Blutgerinnung (Abbildung 1E) (1, 30). Als rekombinanter, humanisierter mAK besitzt Emicizumab darüber hinaus günstigere pharmakokinetische Eigenschaften als die Bypassing-Präparate. Die längere Halbwertszeit von 28 – 34 Tagen erlaubt eine wöchentliche Applikation (23, 33, 34). Emicizumab wird subcutan injiziert, so dass die Notwendigkeit einer technisch wesentlich anspruchsvolleren Venenpunktion oder Implantation eines venösen Portsystems entfällt. Durch diese Eigenschaften ermöglicht Emicizumab die prophylaktische Anwendung auch bei denjenigen Patienten, die eine indizierte Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten aufgrund der hohen Infusionsbelastung oder schwierigen Venenpunktion nicht durchführen können oder ablehnen, und es erleichtert die Behandlung von durch FVIII-Hemmkörpern betroffenen Kindern.

FVIII-Präparate in höherer Dosis

Einige Patienten mit gering ausgeprägter FVIII-Hemmkörper-Aktivität, also einem niedrigen Titer (< 5 Bethesda Einheiten (BE)), sprechen teilweise noch auf die Behandlung mit hochdosiertem FVIII an (14). Wie hoch der Hemmkörpertiter sein darf, damit der Patient auf diese Art behandelt werden kann, ist in der Literatur noch umstritten. Außerhalb von Erfahrungsberichten fehlt hierzu jegliche klinische Evidenz. (15, 19, 35, 36). Bei einem großen Anteil der Patienten mit niedrigem Titer ist zu erwarten, dass die Hemmkörperbildung durch die Zufuhr von FVIII induziert wird. Durch höhere Dosen FVIII und/oder der Gabe in kürzeren Intervallen werden die FVIII-Hemmkörper bei Patienten mit niedrigem Titer gesättigt und der verbleibende FVIII kann zur Substitution des mangelnden oder fehlenden FVIII eingesetzt werden (15).

Emicizumab besitzt als bispezifischer mAK die Fähigkeit, beide Reaktionspartner von FVIII (FIXa und FX) zu binden und somit die Blutgerinnung weitestgehend zu normalisieren (siehe Abbildung 1E). Emicizumab entfaltet dabei seine Wirkung an der Stelle in der Gerinnungskaskade, an der normalerweise FVIII aktiv wäre, mit dem großen Vorteil, dass aufgrund der fehlenden Inaktivierung durch FVIII-Hemmkörper die Therapie mit Emicizumab unabhängig vom FVIII-Hemmkörper-Titer wirksam ist und keine weiteren FVIII-Hemmkörper induziert werden (34). Zudem reduziert sich auch hier, aufgrund der subcutanen Gabe von Emicizumab, die hohe Therapielast durch zeitaufwendige und hochfrequente intravenöse Gaben von FVIII Präparaten.

Weitere Therapieoptionen

Neben der Behandlung mit Bypassing-Präparaten sowie hochdosiertem FVIII gibt es weitere Therapieoptionen für die Hämophilie A, die jedoch in der Routineversorgung der Patienten mit FVIII-Hemmkörpern eine untergeordnete Rolle spielen und nicht dauerhaft zur Blutungsprophylaxe angewendet werden sollten (37–40). Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit mit der dauerhaften prophylaktischen Anwendung wird jedoch nicht näher auf deren Wirkmechanismus und die Unterschiede zu Emicizumab eingegangen.

Alle Arzneimittel mit einer Zulassung in der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern sind in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 2-3) aufgeführt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff (Produkte)	ATC-Code	Anwendungsgebiet bezogen auf Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern
Rekombinante FVIII Produkte		
Octocog alfa (ADVATE, Iblis, Helixate® NexGen, KOGENATE®, Kovaltry®, Recombinate Antihämophilie Faktor) (41–46)	B02BD02	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Die Anwendung ist für alle Altersgruppen indiziert.
Turoctocog alfa (NovoEight®) (47)	B02BD02	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Moroctocog alfa (ReFacto AF®) (48)	B02BD02	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.
Simoctocog alfa (Nuwiq, Vihuma®) (49, 50)	B02BD02	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Die Anwendung ist für alle Altersgruppen indiziert.
Efmoroctocog alfa (Elocta) (51)	B02BD02	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Die Anwendung ist für alle Altersgruppen indiziert.
Lonoctocog alfa (Afstyla) (52)	B02BD02	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Die Anwendung ist für alle Altersgruppen indiziert.
Rurioctocog alfa pegol (Adynovi) (53)	B02BD02	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIIIMangel).
Plasmatische FVIII Produkte		
Faktor VIII (Beriate®, Faktor VIII SDH Intersero, Fanhdi®, Haemoctin SDH®, Octanate, Optivate®) (54–59)	B02BD02	<u>Beriate®</u> , <u>Fanhdi®</u> : Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener/erworbener Faktor VIII-Mangel). <u>Faktor VIII SDH Intersero</u> : Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener/erworbener Faktor VIII-Mangel), Behandlung von Patienten mit Faktor VIII Inhibitor. <u>Haemoctin® SDH</u> , <u>Optivate®</u> : Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). <u>Octanate</u> : Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei <ul style="list-style-type: none"> • Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel), • Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel, • Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Plasmatische FVIII-Produkte in Kombination mit von Willebrand Faktor (VWF)		
Faktor VIII + VWF (Haemate [®] P, IMMUNATE/ IMMUNATE STIM plus [®] , Voncento, Wilate) (60, 36, 61, 62)	B02BD06	<u>Haemate[®] P:</u> 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. <u>IMMUNATE/IMMUNATE STIM plus[®]:</u> 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). <u>Voncento:</u> Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel): Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. <u>Wilate:</u> Hämophilie A: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel).
Bypassing-Präparate		
Eine mit Faktor VIII-Inhibitor- Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion (FEIBA NF) (28)	B02BD03	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Inhibitor; FEIBA wurde außerdem in Kombination mit Faktor VIII-Konzentrat für eine Langzeittherapie eingesetzt, um eine vollständige und dauerhafte Eliminierung des FVIII-Inhibitors zu erreichen und so eine regelmäßige Behandlung mit FVIII-Konzentrat wie bei Patienten ohne Inhibitor zu ermöglichen.
Eptacog alfa aktiviert (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa) (NovoSeven [®]) (29)	B02BD08	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei folgenden Patientengruppen: <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit angeborener Hämophilie A mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktor VIII > 5 Bethesda-Einheiten • Patienten mit angeborener Hämophilie A, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII zu rechnen ist
ATC - Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; FVIII – Gerinnungsfaktor VIII; VWF – von Willebrand Faktor Quelle: deutsche Fachinformation des jeweiligen Präparates		

Fazit

Aufgrund seines vollkommen andersartigen Wirkmechanismus ist es mit Emicizumab möglich, unabhängig von der Anwesenheit von FVIII-Hemmkörpern, die Reaktionspartner FIXa und FX zu binden und somit FX auch in Abwesenheit von FVIII zu aktivieren. Damit ist im Gegensatz zu den Bypassing-Präparaten ein physiologisches Fortsetzen der Gerinnungskaskade möglich und Blutungen werden durch die prophylaktische Anwendung von Emicizumab in ihrer Anzahl minimiert oder gänzlich verhindert.

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 ^a
Hemlibra [®] wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern. Hemlibra [®] kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	nein	23.2.2018	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

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

Die in Tabelle 2-4 dargestellten Informationen wurden der Fachinformation von Emicizumab entnommen (32).

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.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete von Emicizumab (Hemlibra®)

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

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 Quellen, die für die administrativen Angaben zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Emicizumab und anderer in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurde auf die Fachinformation des jeweiligen Arzneimittels sowie Sekundärliteratur (siehe Literaturverweise) zurückgegriffen. Sekundärliteratur wurde über eine orientierende Recherche in Pubmed identifiziert. Die ATC-Codes der Arzneimittel, die in Deutschland im Anwendungsgebiet verfügbar sind, wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, Ishii S, Soeda T, Muto A et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost* 2017; 117(7):1348–57.
2. 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.
3. Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost* 2010; 8(9):1895–902.

4. 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.
5. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Kapitel 6: Faktor-VIII-Konzentrate, Faktor-VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrate, Faktor-IX-Konzentrate, aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate. 4., überarb. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2014.
6. Kempton CL, Soucie JM, Abshire TC. Incidence of inhibitors in a cohort of 838 males with hemophilia A previously treated with factor VIII concentrates. *J Thromb Haemost* 2006; 4(12):2576–81.
7. Walsh CE, Soucie JM, Miller CH. Impact of inhibitors on hemophilia A mortality in the United States. *Am J Hematol* 2015; 90(5):400–5.
8. van den Berg HM. Epidemiological aspects of inhibitor development redefine the clinical importance of inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20(Suppl 4):76–9.
9. Hay CR, Ludlam CA, Colvin BT, Hill FG, Preston FE, Wasseem N et al. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. UK Haemophilia Centre Directors Organisation. *Thromb Haemost* 1998; 79(4):762–6.
10. van Velzen AS, Eckhardt CL, Streefkerk N, Peters M, Hart DP, Hamulyak K et al. The incidence and treatment of bleeding episodes in non-severe haemophilia A patients with inhibitors. *Thromb Haemost* 2016; 115(3):543–50.
11. Reipert BM, van Helden PMW, van den Helden PMW, Schwarz H-P, Hausl C. Mechanisms of action of immune tolerance induction against factor VIII in patients with congenital haemophilia A and factor VIII inhibitors. *Br J Haematol* 2006; 136(1):12–25.
12. Escuriola Ettingshausen C, Kreuz W. A review of immune tolerance induction with Haemate P in haemophilia A. *Haemophilia* 2014; 20(3):333–9.
13. Hay CRM, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012; 119(6):1335–44.
14. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. *Blood* 2014; 124(23):3365–72.
15. Gomez K, Klamroth R, Mahlangu J, Mancuso ME, Mingot ME, Ozelo MC. Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia. *Blood Transfus* 2014; 12(Suppl 1):s319-29.
16. DeKoven M, Karkare S, Lee WC, Kelley LA, Cooper DL, Pham H et al. Impact of haemophilia with inhibitors on caregiver burden in the United States. *Haemophilia* 2014; 20(6):822–30.
17. Lindvall K, Mackensen S von, Elmstahl S, Khair K, Stain AM, Ljung R et al. Increased burden on caregivers of having a child with haemophilia complicated by inhibitors. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(4):706–11.
18. Leissinger CA, Singleton T, Kruse-Jarres R. How I use bypassing therapy for prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibitors. *Blood* 2015; 126(2):153–9.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

19. Teitel JM, Sholzberg M. Current status and future prospects for the prophylactic management of hemophilia patients with inhibitor antibodies. *Blood Rev* 2013; 27(2):103–9.
20. Fang H, Wang L, Wang H. The protein structure and effect of factor VIII. *Thromb Res* 2007; 119(1):1–13.
21. Fay PJ. Activation of factor VIII and mechanisms of cofactor action. *Blood Rev* 2004; 18(1):1–15.
22. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* 2012; 18(10):1570–4.
23. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, Fukazawa N, Kawanishi T, Kobayashi S et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood* 2016; 127(13):1633–41.
24. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation IgG4 antibody with bispecific structure targeting factors IX, IXa, X and Xa for the treatment of haemophilia A 2014.
25. European Medicines Agency (EMA). Hemlibra, INN-emicizumab: Summary of opinion (initial authorization); Com; 25.01.2018.
26. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K et al. Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors. *Blood Adv* 2017; 1(22):1891–9.
27. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377(9):809–18.
28. Shire Deutschland GmbH. Fachinformation FEIBA NF (Faktor II, IX und X in vorwiegend nicht aktivierter Form sowie aktivierten Faktor VII): Stand Dezember 2017.
29. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoSeven[®] (Eptacog alfa): Stand Dezember 2016.
30. Hoffman M, Dargaud Y. Mechanisms and monitoring of bypassing agent therapy. *J Thromb Haemost* 2012; 10(8):1478–85.
31. Morfini M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13(5):606–12.
32. Roche Pharma AG. Fachinformation Hemlibra (Emicizumab): Stand März 2018.
33. Sampei Z, Igawa T, Soeda T, Okuyama-Nishida Y, Moriyama C, Wakabayashi T et al. Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII cofactor activity. *PLoS One* 2013; 8(2):e57479.
34. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374(21):2044–53.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

35. Ljung R. Aspects of prophylactic treatment of hemophilia. *Thromb J* 2016; 14(Suppl 1):30.
36. Shire Deutschland GmbH. Fachinformation IMMUNATE (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen): Stand Dezember 2017.
37. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Cyklokapron® (Tranexamsäure) 500 mg Filmtabletten: Stand Juli 2016.
38. Takeda GmbH. Fachinformation Pamba® Tabletten (4-(Aminomethyl)benzoesäure): Stand Januar 2015.
39. FERRING GmbH. Fachinformation MINIRIN parenteral (Desmopressinacetat): Stand April 2017.
40. FERRING GmbH. Fachinformation OCTOSTIM (Desmopressinacetat) Dosierspray 1,5 mg/ml Nasenspray: Stand September 2014.
41. Baxter AG. Fachinformation ADVATE (Octocog alfa): Stand Dezember 2017.
42. Bayer Pharma AG. Fachinformation Helixate® NexGen, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand September 2016.
43. Bayer Pharma AG. Fachinformation Iblias (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: Februar 2016.
44. Bayer Pharma AG. Fachinformation KOGENATE® Bayer (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand November 2017.
45. Bayer Pharma AG. Fachinformation Kovaltry® (Octocog alfa), Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand November 2017.
46. Shire Deutschland GmbH. Fachinformation Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) (Octocog alfa): Stand Dezember 2017.
47. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoEight (Turoctocog alfa): Stand November 2017.
48. Pfizer Limited. Fachinformation ReFacto AF (Moroctocog alfa): Stand November 2017.
49. Octapharma AB. Fachinformation Nuwiq (Simoctocog alfa): Stand November 2015.
50. Octapharma AB. Fachinformation Vihuma (Simoctocog alfa): Stand Februar 2017.
51. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation ELOCTA (Efmoroctocog alfa): Stand November 2017.
52. CSL Behring GmbH. Fachinformation AFSTYLA (Lonoctocog alfa): Stand Juli 2017.
53. Baxalta Innovations GmbH. Fachinformation ADYNOVI (Rurioctocog alfa pegol): Stand: Dezember 2017.
54. CSL Behring GmbH. Fachinformation Beriate® (humaner Blutgerinnungsfaktor VIII): Stand Mai 2017.
55. Intersero GmbH. Fachinformation Faktor VIII SDH Intersero (humaner Faktor VIII): Stand November 2017.
56. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation Fanhdi® (humaner Faktor VIII und VWF): Stand Januar 2017.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

57. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation Haemoctin[®] SDH (Blutgerinnungsfaktor VIII vom Menschen): Stand Oktober 2017.
58. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation OCTANATE (humaner Faktor VIII): Stand September 2015.
59. Bio Products Laboratory Limited. Fachinformation Optivate[®] (humaner Faktor VIII, VWF): Stand: Juni 2012.
60. CSL Behring GmbH. Fachinformation Haemate[®] P: Stand November 2017.
61. CSL Behring GmbH. Fachinformation Voncento (Humaner Faktor VIII und VWF): Stand November 2017.
62. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation Wilate (humaner VWF und Faktor VIII): Stand Juni 2015.