

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)*

Shire Deutschland GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.05.2018

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite    |
|--|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....                                 | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....                               | <b>3</b> |
| <b>Verzeichnis eigener Tabellen</b> .....                        | <b>4</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....                               | <b>5</b> |
| <b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....                | <b>6</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 .....                          | 14       |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....   | 14       |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete ..... | 15       |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....   | 16       |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 .....                              | 16       |

**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.....          | 7            |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....                       | 15           |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels ..... | 15           |

## Abbildungsverzeichnis

Seite

### **Verzeichnis eigener Tabellen**

Tabelle 1-A: Plasmatische Gerinnungsfaktoren und Syntheseort..... 9

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code                              |
| AUC              | area under the curve (Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve)      |
| CHMP             | Committee for Medicinal Products for Human Use                        |
| CHO              | Chinese Hamster Ovary Cells (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) |
| EMA              | European Medicines Agency   |
| FDA              | Food and Drug Administration  |
| FVIII            | Faktor VIII   |
| HMWK             | high molecular weight kininogen                                       |
| I.E.             | Internationale Einheit  |
| IR               | incremental recovery  |
| kDa              | kiloDalton  |
| KG               | Körpergewicht   |
| LRP              | low-density lipoprotein receptor-related protein                      |
| MRT              | mean residence time (mittlere Verweildauer)                           |
| MW               | molecular weight (Molekulargewicht)                                   |
| HWZ              | Halbwertszeit   |
| pdFVIII          | plasma derived Factor VIII (plasmatisch gewonnener Faktor VIII)       |
| PEG              | Polyethylenglykol   |
| PK-Parameter     | Pharmakokinetischer Parameter   |
| PZN              | Pharmazentralnummer   |
| rFVIII           | recombinant factor VIII (rekombinant hergestellter Faktor VIII)       |
| TF               | Tissue Factor (Gewebefaktor)  |
| 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

|                     |                               |
|---------------------|-------------------------------|
| <b>Wirkstoff:</b>   | <b>Rurioctocog alfa pegol</b> |
| <b>Handelsname:</b> | <b>Adynovi®</b>               |
| <b>ATC-Code:</b>    | <b>B02BD02</b>                |

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

| Pharmazentralnummer (PZN)      | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße   |
|--------------------------------|------------------|------------|---|
| 12571877                       | EU/1/17/1247/006 | 500 I.E.   | 500 I.E. / 2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit Baxjet III  |
| 12571883                       | EU/1/17/1247/010 | 1.000 I.E. | 1000 I.E. / 2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit Baxjet III |
| 12571908                       | EU/1/17/1247/014 | 2.000 I.E. | 2000 I.E. / 5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit Baxjet III |
| In Deutschland nicht verfügbar | EU/1/17/1247/001 | k.A.       | 2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit Baxjet III             |
| In Deutschland nicht verfügbar | EU/1/17/1247/002 | k.A.       | 2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit Baxjet III             |
| In Deutschland nicht verfügbar | EU/1/17/1247/003 | k.A.       | 5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit Baxjet III             |
| In Deutschland nicht verfügbar | EU/1/17/1247/004 | k.A.       | 5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit Baxjet III             |
| In Deutschland nicht verfügbar | EU/1/17/1247/005 | k.A.       | 2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit Baxjet III             |
| In Deutschland nicht verfügbar | EU/1/17/1247/007 | k.A.       | 5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit Baxjet III             |
| In Deutschland nicht verfügbar | EU/1/17/1247/008 | k.A.       | 5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit Baxjet III             |
| In Deutschland nicht verfügbar | EU/1/17/1247/009 | k.A.       | 2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit Baxjet III             |
| In Deutschland nicht verfügbar | EU/1/17/1247/011 | k.A.       | 5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit Baxjet III             |
| In Deutschland nicht verfügbar | EU/1/17/1247/012 | k.A.       | 5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit Baxjet III             |
| In Deutschland nicht verfügbar | EU/1/17/1247/013 | k.A.       | 5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung mit Baxjet III             |

**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.*

### ***Mechanismus der Blutstillung***

Die Blutstillung (Hämostase) stellt eine für das Überleben notwendige Funktion dar (1). Sie wird in eine primäre und eine sekundäre Hämostase differenziert, die beide parallel ablaufen (2, 3).

Die *primäre Hämostase* ist das Ergebnis komplexer Wechselwirkungen zwischen den Thrombozyten, der Gefäßwand und adhäsiven Proteinen, die zunächst zur Bildung eines „Blutplättchenpfropfens“ führen. Die Blutpfropfbildung umfasst eine Reihe von Schritten: Zunächst kommt es durch Einwirken des von-Willebrand-Faktors (VWF) zur Adhäsion der Thrombozyten an das Kollagen in den subendothelialen Strukturen der Gefäßwand. Anschließend setzt in einem zweiten Schritt eine Thrombozytenaggregation ein: Durch die aktivierten Thrombozyten kommt es zur Bildung eines „Blutplättchenpfropfens“, der einen losen Wundverschluss bildet (3).

An der *sekundären bzw. plasmatischen Hämostase* sind zahlreiche Gerinnungsfaktoren beteiligt (3). Entsprechend der Reihenfolge ihrer Entdeckung werden die Gerinnungsfaktoren mit römischen Ziffern deklariert (siehe Tabelle 1-A). Mit dem Suffix „a“ wird darauf hingewiesen, dass es sich um die aktivierte Form des Gerinnungsfaktors handelt (2). Die sekundäre bzw. plasmatische Hämostase wird in eine extrinsische und eine intrinsische Gerinnungskaskade bzw. in einen exogenen und einen endogenen Weg differenziert (4).

#### *Extrinsisches System (exogener Weg)*

Die extrinsische Aktivierung der sekundären Hämostase wird durch eine Gewebeerletzung ausgelöst. Hierbei kommt der Tissue Factor (TF) mit FVII in Kontakt. Im Gegensatz zu den anderen Gerinnungsfaktoren zirkuliert FVII zu einem gewissen Anteil bereits in seiner aktivierten Form FVIIa im Blut. Die beiden Faktoren verbinden sich zum FVIIa-TF-Komplex, der auch als extrinsischer Aktivierungskomplex bezeichnet wird. Substrat dieses Komplexes ist FX, der nach seiner Aktivierung (FXa) zusammen mit dem aktivierten FV den Prothrombinasekomplex bildet. Der Prothrombinasekomplex katalysiert die Spaltung von Prothrombin (FII) zu Thrombin (FIIa). Thrombin (FIIa) aktiviert wiederum die Faktoren V und VIII sowie XI. Als Kofaktor im Tenasekomplex katalysiert der aktivierte FVIII die Aktivierung von FIX um mehrere Zehnerpotenzen. Die Bedeutung von FVIII für die Hämostase wird vornehmlich anhand der starken Blutungsneigung von Patienten mit Hämophilie A deutlich (2).

Die steigende Thrombinkonzentration geht schließlich mit einer erhöhten Bildung von Fibrin einher. Durch Thrombin wird die Umwandlung von Fibrinogen (FI) in Fibrin katalysiert. Durch FXIII, der ebenfalls durch Thrombin aktiviert wird, wird die Quervernetzung von Fibrinmonomeren katalysiert, was in der Ausbildung eines Fibrinnetzes mündet, das den losen Wundverschluss der primären Hämostase stabilisiert. Die Gerinnungskaskade führt schließlich zur Wundheilung, an deren Ende das Fibrin wieder aufgelöst wird (Fibrinolyse) (2).

#### *Intrinsisches System (endogener Weg)*

Auch das intrinsische System resultiert in der Bildung von Thrombin und Fibrin und steht in Wechselwirkung mit dem extrinsischen System (2, 4, 5). Der endogene Weg verläuft über eine Kaskade aus Protease-Reaktionen, die durch im Blut zirkulierende Faktoren initiiert wird. Bei Kontakt mit negativ geladenen, aktivierten Thrombozytenoberflächen wird das Plasmaprotein FXII (Hageman-Faktor) aktiviert. Der Kofaktor „high molecular weight kininogen“ (HMWK) unterstützt hierbei die Bindung von FXII an die geladene Oberflächenstruktur. Mit Akkumulation von FXIIa wird Präkallikrein (Fletcher-Faktor) in aktives Kallikrein umgewandelt. Das Kallikrein beschleunigt wiederum die Aktivierung von FXII. FXIIa ist, vermittelt über proteolytische Spaltungsprozesse, für die Bildung von aktivem FXI verantwortlich. FXIa führt wiederum zur Aktivierung von FIX. In Verbindung mit dem aktivierten FVIII bildet der FIXa, zusammen mit FX, den Tenasekomplex. Dieser Komplex führt zur Aktivierung von FX. Ab diesem Aktivierungsschritt mündet die intrinsische in die extrinsische Gerinnungskaskade: So wird durch Verbindung von FXa und dem aktivierten FV der Prothrombinasekomplex (vgl. extrinsisches System) gebildet, der schließlich zur Synthese von Fibrin führt (5).

Tabelle 1-A: Plasmatische Gerinnungsfaktoren und Syntheseort

| Faktor                    | Ursprüngliche Bezeichnung     | Syntheseort                   |
|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Faktor I                  | Fibrinogen                    | Hepatozyten                   |
| Faktor II                 | Prothrombin                   | Hepatozyten                   |
| Faktor V                  | Proakzelerin                  | Hepatozyten/Megakaryozyten    |
| Faktor VII                | Prokonvertin                  | Hepatozyten                   |
| Faktor VIII               | Antihämophiler Faktor         | Sinusoidale Endothelzellen    |
| Faktor IX                 | Christmas-Faktor              | Hepatozyten                   |
| Faktor X                  | Stuart-Prower-Faktor          | Hepatozyten                   |
| Faktor XI                 | Rosenthal-Faktor              | Hepatozyten                   |
| Faktor XII                | Hageman-Faktor                | Hepatozyten                   |
| Faktor XIII               | Fibrinstabilisierender Faktor | Hepatozyten                   |
| Hochmolekulares Kininogen | Fitzgerald-Faktor             | Hepatozyten                   |
| Präkallikrein             | Fletcher-Faktor               | Hepatozyten                   |
| Tissue Factor             | Gewebethromboplastin          | Ubiquitär                     |
| von-Willebrand-Faktor     | FVIII-assoziiertes Antigen    | Endothelzellen/Megakaryozyten |

Quelle: Madlener und Pötzsch 2010 (2)

### ***Pathophysiologie der Hämophilie A***

Bei der angeborenen Hämophilie A liegt ein Mangel an FVIII vor, wodurch einer der wesentlichen Amplifikationsmechanismen der sekundären Gerinnungsreaktion gestört ist. Es wird nur eine unzureichende Menge an Thrombin gebildet, sodass der lose Wundverschluss der primären Hämostase nicht stabilisiert werden kann (2, 6, 7). Da die Hämophilie A X-chromosomal rezessiv vererbt wird, sind vorwiegend Männer betroffen (8) (vgl. Abschnitt 3.2.3).

**Wirkmechanismus von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)**

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) ist ein pegylierter, rekombinanter menschlicher FVIII (rFVIII), der den Wirkstoff Advate® (Octocog alfa, rFVIII) in voller Länge enthält, welcher aus 2.332 Aminosäuren (Molekulargewicht (MW) ca. 280 kD) besteht und mit Polyethylenglycol (PEG) (MW 20 kD) konjugiert wurde. Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) wird zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A eingesetzt (9, 10). Durch die gestörte Blutgerinnung kommt es bei Patienten mit Hämophilie A traumabedingt oder spontan vornehmlich zu Blutungen in Gelenke, Muskeln oder in die inneren Organe (11).

Im Rahmen der plasmatischen bzw. sekundären Hämostase ersetzt Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) bei Patienten mit Hämophilie A den fehlenden FVIII vorübergehend. Der Plasmaspiegel von FVIII wird entsprechend der verlängerten HWZ von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) über einen bestimmten Zeitraum angehoben.

Die Vorläufersubstanz von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) ist Octocog alfa (Advate®). Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) wurde entwickelt, um die HWZ von Octocog alfa (Advate®) zu verlängern. Die verlängerte HWZ wird durch PEGylierung von Octocog alfa (Advate®) erreicht, bei dem Polyethylenglykol (PEG) mit dem FVIII-Molekül chemisch konjugiert wird (12).

Es wird angenommen, dass die PEGylierung FVIII weniger anfällig gegenüber proteolytischen Spaltungs- bzw. Abbauprozessen macht oder die Oberflächenladung des FVIII-Moleküls insofern verändert, dass „low-density lipoprotein receptor-related protein“ (LRP)-vermittelte Clearance-Prozesse gehemmt werden. Durch die verringerte Eliminationsgeschwindigkeit zirkuliert die Wirksubstanz länger im Organismus. Des Weiteren konnte in Laboruntersuchungen gezeigt werden, dass die kovalente Bindung von PEG mit Aminverbindungen – hauptsächlich mit Lysin-Resten des rFVIII – die Thrombin-Inaktivierung verlangsamt, dabei die funktionalen Eigenschaften des Moleküls jedoch unverändert lässt (13). Es existieren verschiedene Ansätze, um FVIII mit PEG zu verbinden. Neben „site-specific“ oder ortsspezifischer PEGylierung, bei der PEG an vordefinierten Stellen eines Wirkstoffmoleküls gebunden wird, kann FVIII kontrolliert pegyliert werden. Zur Herstellung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) wird eine kontrollierte PEGylierung von Octocog alfa (Advate®) vorgenommen, bei der durchschnittlich zwei verzweigte 20 kDa PEG-Moleküle mit jedem FVIII-Molekül konjugiert werden (14).

**PEG und PEGylierung**

PEG ist ein Polymer von Ethylenoxid, das entweder einkettig oder als Zweigstruktur aufgebaut ist und für gewöhnlich ein Molekulargewicht von > 20 kDa besitzt (14). PEG gehört zu weitverbreiteten Hilfsstoffen in Arzneimitteln, die intravenös, oral oder rektal appliziert bzw. topisch angewendet werden (15). Die PEGylierung wurde bereits erfolgreich bei verschiedenen Arzneistoffen mit anderen Anwendungsgebieten eingesetzt (14) und hat sich als Methode zur Verbesserung pharmakokinetischer und pharmakodynamischer

Eigenschaften von Wirkstoffmolekülen bewährt. Erfahrungen aus der Anwendung pegylierter Arzneimittel liegen nunmehr seit über 20 Jahren vor. Nach Angaben von Turecek et al., sind seit 1990 in Europa und den USA 12 pegylierte Wirkstoffe zugelassen worden, darunter 11 Biopharmazeutika, die teilweise auch dauerhaft angewendet werden, wie bspw. PEG-Erythropoetin bei renaler Anämie oder Certolizumab pegol bei rheumatoider Arthritis und anderen Systemkrankheiten (16). Die PEGylierung wird hauptsächlich angewendet, um die Plasmahalbwertszeit von Wirkstoffmolekülen zu verlängern. Zusätzlich wird PEGylierung genutzt, um die Stabilität, die Biodistribution und die Löslichkeit von pharmazeutischen Wirkstoffen zu verbessern (13). PEG ist nicht toxisch und wurde von der „Food and Drug Administration“ (FDA) auch für die Verwendung in Nahrungsmitteln und Kosmetika zugelassen. Entsprechend findet sich PEG in zahlreichen nicht pharmazeutischen Produkten, darunter Getränke und Zahnpasta (15, 17). Im pädiatrischen Bereich wird PEG u. a. zur Behandlung von chronischer Verstopfung angewendet. Die Nutzung von PEG als Laxans bei Kindern mit funktionaler Obstipation hat sich als effektiv und sicher erwiesen. Unerwünschte Ereignisse wurden nicht berichtet (18).

Insgesamt hat PEG ein unbedenkliches toxikologisches Profil und wird auch bei hohen Dosierungen und chronischer Anwendung gut toleriert. Das Expositions-/Toxizitätsverhältnis von PEG wurde bei Tieren und Menschen eingehend untersucht. Im Rahmen von Sicherheitsstudien bezüglich der intravenösen Applikation von pegylierten Arzneistoffen konnte allerdings festgestellt werden, dass die allgemeine Exposition gegenüber PEG bei Menschen deutlich unterhalb der zulässigen Höchstdosis liegt (15). Die Metabolisierung sowie die Ausscheidungsprozesse sind gut verstanden (15).

Bezüglich Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) konnten in diversen präklinischen Studien bei therapeutisch relevanten Dosen keine Sicherheitsrisiken im Allgemeinen oder solche, die mit PEG bzw. der PEGylierung in Verbindung stehen, identifiziert werden. Die gute Verträglichkeit von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) wurde zudem bereits in Tiermodellen nachgewiesen: Der Wirkstoff wurde nach einmaliger, hoher Dosierung komplett wieder ausgeschieden. Nach Gabe von Dosierungen, die 10.000-fach höher waren als eine Einzeldosis bei Patienten bzw. 10-fach höher als die kumulative Lebenszeitexposition bei Patienten, wurden keine negativen klinischen Beobachtungen festgestellt (19).

#### ***Herstellung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>)***

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) leitet sich von seiner Vorläufersubstanz Octocog alfa (Advate<sup>®</sup>) ab, die mithilfe rekombinanter DNS-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. Octocog alfa (Advate<sup>®</sup>) wird aus dem Zellkulturmedium unter Verwendung einer Reihe von Chromatographiesäulen gereinigt. Anschließend wird das Octocog alfa-Molekül (Advate<sup>®</sup>) pegyliert (20). Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) kann somit als pegylierte Variante von Octocog alfa (Advate<sup>®</sup>) verstanden werden.

Auf Zusätze menschlichen oder tierischen Ursprungs (z. B. Albumin oder Humanplasma) wird bei der Herstellung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) hinsichtlich der Zellkultur, der PEGylierung, des Reinigungsprozesses sowie der Formulierung verzichtet (9, 10).

Der PEGylierungsprozess zur Herstellung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) basiert auf der Reaktion eines aktivierten PEG-Reagenzstoffes mit auf dem FVIII-Protein befindlichen Aminogruppen. Hierbei wird das Reaktionsgeschehen so gesteuert, dass vornehmlich  $\epsilon$ -Aminogruppen der Lysin-Rückstände chemisch verändert werden. Der Herstellungsprozess von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) umfasst mehrere Schritte, einschließlich einer chromatografischen Reinigung und der Konzentration des pegylierten Konjugats, die schließlich zum vorformulierten Arzneistoff führen. Durch die Reaktionsbedingungen und den Reinigungsprozess wird der Überschuss an freiem PEG-Reagenzstoff sowie an hoch pegyliertem FVIII und nicht pegyliertem FVIII entfernt. Für das daraus resultierende Konjugat liegt das durchschnittliche Molverhältnis zwischen PEG und Protein bei ungefähr 2 (mol/mol). Der Arzneistoff wird schließlich lyophilisiert (gefriergetrocknet) (13, 20).

### ***Funktionelle Charakterisierung***

Zur funktionellen Charakterisierung wurden Vergleiche der pharmakodynamischen Eigenschaften von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) mit seiner unmodifizierten Vorläufersubstanz Octocog alfa (Advate®) durchgeführt. Bezüglich der *hämostatischen Wirksamkeit* korrigiert Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) in vergleichbarer Weise zu Octocog alfa (Advate®) die gestörte Bildung von Thrombin. Des Weiteren zeigen sich keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der *Bindungsaffinitäten für VWF* zwischen Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) und Octocog alfa (Advate®). Vergleichbar mit Octocog alfa (Advate®) sind ebenfalls die Bindungseigenschaften an synthetische Phospholipide, die der Zusammensetzung in Membranen von Thrombozyten entsprechen. Ein wesentlicher Unterschied zu Octocog alfa (Advate®) besteht jedoch in dem geringeren Bindungsvermögen zum „*low-density lipoprotein receptor-related protein*“ (LRP) *Clearance-Rezeptor* (20), das – gemessen mithilfe einer Oberflächenplasmonenresonanzspektroskopie („Surface Plasmon Resonance Spectroscopy“) – um etwa 50 % reduziert ist (13). Dieser (verlangsamte) Clearance-Mechanismus könnte für die verlängerte HWZ von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) mitverantwortlich sein.

Allgemein zeigt sich, dass bei Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) als Derivat von Octocog alfa (Advate®) die funktionellen Eigenschaften im Rahmen des Herstellungsprozesses vollständig erhalten bleiben. Die hämostatische Funktion des rFVIII-Präparates wird durch PEGylierung *in vivo* oder *in vitro* nicht beeinträchtigt (20).

*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.*

Zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem FVIII-Mangel) sind in Deutschland gegenwärtig verschiedene Präparate zugelassen (21), die sich hinsichtlich ihrer Herstellung (rFVIII) bzw. Gewinnung (aus humanem Plasma gewonnen; pdFVIII), ihrer HWZ und bezüglich weiterer pharmakokinetischer Parameter (PK-Parameter) unterscheiden. Die Wirkmechanismen von auf dem deutschen Markt zugelassenen FVIII-Präparaten mit Standardhalbwertszeit sind untereinander identisch und entsprechen dem Wirkmechanismus des natürlichen im menschlichen Organismus vorkommenden FVIII (siehe (9, 10, 22-39).

Gentechnisch hergestellte FVIII-Präparate der dritten Generation sind als Endprodukt vollkommen frei von Proteinen humanen oder tierischen Ursprunges und haben dadurch den Vorteil, dass die Gefahr einer Viruskontamination verglichen mit pdFVIII-Produkten minimiert ist (40). rFVIII-Präparate werden kontinuierlich weiterentwickelt, wobei sich Forschungsbemühungen insbesondere auf die Verlängerung der HWZ durch verschiedene Technologien richten (41). Diese rFVIII-Präparate mit verlängerter HWZ werden mit dem Ziel entwickelt, die Häufigkeit an benötigten Injektionen zu verringern und gleichzeitig die Talspiegel des FVIII soweit aufrechtzuerhalten, dass spontane Blutungen verhindert werden können (42). Wesentlicher Vorteil von rFVIII-Präparaten mit verlängerter HWZ besteht darin, dass Behandlungsregime noch individueller an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden können. So besteht einerseits die Möglichkeit, mit Hilfe von rFVIII-Präparaten mit verlängerter HWZ im Vergleich zu FVIII-Produkten mit Standardhalbwertszeit deutlich höhere Talspiegel über einen bestimmten Zeitraum bei gleicher Applikationsfrequenz und gleichen wöchentlichen Faktorverbräuchen zu erreichen. Alternativ können im Vergleich zu rFVIII-Produkten mit Standardhalbwertszeit gleiche Talspiegel bei geringeren wöchentlichen Faktorverbräuchen erzielt werden, wenn aufgrund patientenindividueller Charakteristika (z. B. schlechte Bedingungen für Venenpunktion) eine geringere Applikationshäufigkeit notwendig ist. Zugleich ist als Mittelweg zwischen diesen beiden therapeutischen Varianten eine Behandlung möglich, mit der leicht höhere Talspiegel bei geringerer Applikationsfrequenz und gleichen Verbräuchen im Vergleich zu FVIII-Präparaten mit Standardhalbwertszeit erzielt werden können (siehe Abschnitt 3.2.2).

Bislang ist neben Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) mit Efmoroctocog alfa (Elocta<sup>®</sup>) lediglich ein weiteres FVIII-Präparat auf dem europäischen Markt zugelassen (21), dessen HWZ im Vergleich zu einem etablierten, rekombinant hergestellten Standardprodukt (Octocog alfa; Advate<sup>®</sup>) wesentlich verlängert ist. So ist gegenüber Octocog alfa (Advate<sup>®</sup>) die HWZ bei Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) etwa um das 1,4-fache und bei Efmoroctocog alfa (Elocta<sup>®</sup>) um etwa das 1,5-fache gesteigert (9, 10, 43)<sup>1</sup>.

Bei Efmoroctocog alfa (Elocta<sup>®</sup>) wird die verlängerte HWZ nicht durch PEGylierung erreicht, sondern durch kovalente Bindung des rFVIII an die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 (Fc-Fusion). Efmoroctocog alfa (Elocta<sup>®</sup>) ist ebenfalls ein rekombinantes FVIII-Präparat, bei dem allerdings die B-Domäne des Gerinnungsfaktors deletiert wird (44).

---

<sup>1</sup> Der Steigerungsrate der HWZ (1,4–1,5) ist abhängig vom verwendeten Assay.

Strukturell setzt sich der im menschlichen Organismus natürlich vorkommende FVIII aus drei A-Domänen (A1, A2, A3), zwei C-Domänen (C1, C2) und einer B-Domäne zusammen (45). Rekombinante FVIII-Präparate in voller Länge wie Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) sind hinsichtlich dieser Molekülstruktur mit dem humanen FVIII identisch, d. h. die B-Domäne des rFVIII wird nicht entfernt (9, 10). Im Rahmen der Synthese und Prozessierung im menschlichen Organismus präsentiert sich der FVIII schließlich als Heterodimer, bestehend aus einer leichten Kette (A3:C1:C2) und einer schweren Kette (A1:A2:B), das in Interaktion mit dem VWF für die nachfolgenden Schritte der Aktivierung und Regulierung im Verlauf der plasmatischen Hämostase eine wesentliche Rolle einnimmt (2, 45). Welche Bedeutung die B-Domäne in der Hämostase hat, ist noch nicht abschließend geklärt. Sie scheint allerdings wichtig zu sein für die Prozessierung, den intrazellulären Transport und die Sekretion des FVIII-Proteins(46). In klinischen Untersuchungen mit vorbehandelten Patienten konnten bei rFVIII-Präparaten, deren B-Domäne deletiert wurde, Hinweise darauf gefunden werden, dass das Risiko für die Bildung von Hemmkörpern möglicherweise erhöht ist (47).

Anhand der Ergebnisse klinischer Studien wird erkennbar, dass neben dem Herstellungsverfahren, den dabei eingesetzten Techniken (z. B. Fc-Fusion, PEGylierung) sowie den resultierenden strukturellen Merkmalen von rFVIII-Präparaten mit verlängerter HWZ auch Unterschiede hinsichtlich *pharmakokinetischer Parameter* (PK-Parameter) bestehen, die mit der angestrebten verlängerten HWZ direkt oder indirekt assoziiert sind. Hierzu gehören die Fläche unter der Konzentration-Zeit-Kurve (AUC; area under the curve), die Eliminationsgeschwindigkeit eines Pharmakons (Clearance), die mittlere Verweildauer (mean residence time; MRT) und die inkrementelle Recovery (IR). Gegenüber FVIII-Produkten mit Standardhalbwertszeit weisen FVIII-Präparate mit verlängerter HWZ hierbei signifikante Vorteile auf (vgl. (12, 43, 48)).

Der wesentliche Unterschied und Vorteil von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) gegenüber den bereits in Deutschland eingesetzten FVIII-Präparaten mit Standardhalbwertszeit besteht in der verlängerten HWZ (39). Hierdurch kann die Dosierfrequenz verringert, die Therapieadhärenz verbessert und das Risiko von Blutungen vermindert werden.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)  | orphan (ja/nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier <sup>a</sup> |
|---|------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) | nein             | 8. Januar 2018                | A                                 |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.   |                  |                               |                                   |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Informationen bezüglich des zugelassenen Anwendungsgebietes wurden der Fachinformation von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) entnommen (9, 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 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|-------------------------------|
| kein weiteres Anwendungsgebiet   | nicht zutreffend              |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Für die Ausführungen in Abschnitt 2.1 wurde zur Beschreibung des Mechanismus der Hämostase und zur Pathophysiologie der Hämophilie A auf Primär- und Sekundärliteratur zurückgegriffen. Die Darstellung des Wirkmechanismus basiert auf den Fachinformationen von Shire für Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) sowie auf Publikationen zu klinischen Studien des Präparates. Angaben zu den Wirkmechanismen anderer FVIII-Produkte wurden ebenfalls den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Des Weiteren wurde von Informationen auf Internetseiten der einschlägigen Fachgesellschaften Gebrauch gemacht.

Informationen zum zugelassenen Anwendungsgebiet (Abschnitt 2.2) beruhen auf der Fachinformation und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®).

### 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. Lechner K, Pabinger-Fasching I. Hämorrhagische Diathesen. In: Gerok W, Huber C, Meinertz T, Zeidler H, editors. Die Innere Medizin. 11. Auflage ed. Stuttgart: Schattauer; 2007. p. 79-82.
2. Madlener K, Pötzsch B. Hämostasesystem. In: Pötzsch B, Madlener K, editors. Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik Therapie. 2., vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2010. p. 8-12.
3. Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system. Indian journal of anaesthesia. 2014;58(5):515-23.
4. Langer H, Gawaz M. Die Gerinnungskaskade-Mechanismen und klinische Implikationen. Herz. 2005;30(3):170-5.
5. Riddel JP, Jr., Aouizerat BE, Miaskowski C, Lillicrap DP. Theories of blood coagulation. Journal of pediatric oncology nursing : official journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses. 2007;24(3):123-31.
6. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. überarbeitete und aktualisierte Auflage. Berlin: Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats; 2014 [cited 2016 Jan 25]. Available from: [http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/QLL\\_Haemotherapie\\_2014.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf).

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. Tariverdian G, Buselmaier W. Humangenetik. Kapitel 5.4.1 X-chromosomal-rezessiver Erbgang. 3. Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2004. p. 195.
9. Shire. Fachinformation. Adynovi 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E., 2000 I.E./5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxalta Innovations GmbH; Stand: Feb 2018.
10. Shire. Fachinformation. Adynovi 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E./2 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxalta Innovations GmbH; Stand: Feb. 2018.
11. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2013;19(1):e1-47.
12. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126(9):1078-85.
13. Valentino LA, Cong L, Enockson C, Song X, Scheiflinger F, Muchitsch EM, et al. The biological efficacy profile of BAX 855, a PEGylated recombinant factor VIII molecule. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2015;21(1):58-63.
14. Laffan M. New products for the treatment of haemophilia. *British journal of haematology*. 2016;172(1):23-31.
15. Webster R, Didier E, Harris P, Siegel N, Stadler J, Tilbury L, et al. PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2007;35(1):9-16.
16. Turecek PL, Bossard MJ, Schoetens F, Ivens IA. PEGylation of Biopharmaceuticals: A Review of Chemistry and Nonclinical Safety Information of Approved Drugs. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2016;105(2):460-75.
17. Fishburn CS. The pharmacology of PEGylation: balancing PD with PK to generate novel therapeutics. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2008;97(10):4167-83.
18. Arora R, Srinivasan R. Is polyethylene glycol safe and effective for chronic constipation in children? *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90:643-6.
19. Stidl R, Fuchs S, Bossard M, Siekmann J, Turecek PL, Putz M. Safety of PEGylated recombinant human full-length coagulation factor VIII (BAX 855) in the overall context of PEG and PEG conjugates. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2016;22(1):54-64.
20. Turecek PL, Bossard MJ, Graninger M, Gritsch H, Hollriegel W, Kaliwoda M, et al. BAX 855, a PEGylated rFVIII product with prolonged half-life. Development, functional and structural characterisation. *Hamostaseologie*. 2012;32 Suppl 1:S29-38.
21. Deutsche Hämophiliegesellschaft. Gerinnungspräparate in der Übersicht. 2017 [cited 2017 Mar 21]; Available from: <https://www.dhg.de/informationen/therapie-und-praeparate/praeperate/uebersicht.html>.
22. CSL Behring. Fachinformation. AFSTYLA 250 I.E. / 500 I.E. / 1000 I.E. / 1500 I.E. / 2000 I.E. / 2500 I.E. / 3000 I.E. Marburg: CSL Behring GmbH; Stand: Jan 2017.
23. Octapharma. Fachinformation. Nuwiq 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stockholm, Schweden: Octapharma AB; Stand: Nov 2015.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

24. Novo Nordisk. Fachinformation. NovoEight®. Bagsværd, DK: Novo Nordisk A/S; Stand: Jun 2015.
25. Pfizer. 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. Sandwich/Kent, UK: Pfizer Limited; Stand: Jul 2016.
26. Baxalta. Fachinformation. ADVATE 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E./2000 I.E./ 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxter AG; Stand: Mai 2015.
27. Baxalta. Fachinformation. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Unterschleißheim: Baxalta Deutschland GmbH; Stand: Jul 2016.
28. Bayer. Fachinformation. KOGENATE Bayer 250 / 500 / 1000 / 2000 / 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Berlin: Bayer Pharma AG; Stand: Sep 2016.
29. Bayer. Fachinformation. Helixate® NexGen 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Berlin: Bayer Pharma AG; Stand: Feb 2014.
30. CSL Behring. Fachinformation. Beriate® 250/500/1000/2000. Marburg: CSL Behring GmbH; Stand: Jun 2016.
31. Octapharma. Fachinformation. Octanate 250/500/1000. Langenfeld: Octapharma GmbH; Stand: Sep 2015.
32. Intersero. Fachinformation. Faktor VIII SDH Intersero. Walluf: Intersero GmbH; Stand: Okt 2016.
33. Biotest. Fachinformation. Haemoctin® SDH 250/500/1000. Dreieich: Biotest Pharma GmbH; Stand: Sep 2016.
34. Baxter. Fachinformation. IMMUNATE STIM plus 250I.E./500 I.E./1000 I.E. Immuno Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Unterschleißheim: Baxter Deutschland GmbH; Stand: Jul 2012.
35. Octapharma. Fachinformation. Wilate 500/1000. Langenfeld: Octapharma GmbH; Stand: Jun 2015.
36. Grifols. Fachinformation. Fanhdi® 250 I. E./500 I. E./1000 I. E./1500 I. E. Frankfurt: Grifols Deutschland GmbH; Stand: Okt 2014.
37. CSL Behring. Fachinformation. Haemate® P 250/500/1000. Marburg: CSL Behring GmbH; Stand: Okt 2016.
38. Bio Products Laboratory. Fachinformation. Optivate® 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Humaner Blutgerinnungsfaktor VIII. Elstree/Herfordshire, UK: Bio Products Laboratory Limited; Stand: Jun 2012.
39. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Berntorp E, Santagostino E. Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence. *Haemophilia* : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2018 Apr 6.
40. NHF. Masac recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders. New York, USA: National Hemophilia Foundation for all bleeding disorders; 2016 [cited 2017 Jan 25]. Available from: <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/246Text.pdf>.
41. Schramm W. The history of haemophilia - a short review. *Thrombosis research*. 2014;134 Suppl 1:S4-9.
42. Guelcher CJ. Evolution of the Treatments for Hemophilia. *Journal of infusion nursing* : the official publication of the Infusion Nurses Society. 2016;39(4):218-24.

43. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*. 2014;123(3):317-25.
44. Biogen. Fachinformation. Elocta 250/500/750/1000/1500/2000/3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Maidenhead/Berkshire, UK: Biogen Idec Ltd.; 2016 [cited 2017 Feb 16]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003964/WC500198642.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003964/WC500198642.pdf).
45. Müller J. Faktoren V und VIII. In: Pötzsch B, Madlener K, editors. *Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik Therapie*. 2., vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2010. p. 182-9.
46. Pahl S, Pavlova A, Driesen J, Oldenburg J. Effect of F8 B domain gene variants on synthesis, secretion, activity and stability of factor VIII protein. *Thrombosis and haemostasis*. 2014;111(1):58-66.
47. Aledort LM, Navickis RJ, Wilkes MM. Can B-domain deletion alter the immunogenicity of recombinant factor VIII? A meta-analysis of prospective clinical studies. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2011;9(11):2180-92.
48. 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®) in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2016;22(5):730-8.