

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Damoctocog alfa pegol (Jivi[®])

Bayer Vital GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.01.2019

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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet Hämophilie A	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade (1).....	8
Abbildung 2: Strukturelle Darstellung des Damoctocog alfa pegol-Moleküls; Abbildung aus <i>Coyle et al.</i> 2014 (2).....	9
Abbildung 3: PK-Parameter von Damoctocog alfa pegol im direkten Vergleich zu Octocog alfa; Abbildung aus <i>Coyle et al.</i> 2014 (2).....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve)
AUC _{norm}	Area Under the Curve divided by dose per kg body weight (Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve pro Dosis und kg Körpergewicht)
BDD	B-Domänen-deletiert
Ca	Calcium
CTD	Common Technical Document
dl	Deziliter
FVIII	Faktor VIII
h	hour (Stunde)
HWZ	Halbwertszeit
I.E.	Internationale Einheiten
IU	International Unit
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
ml	Milliliter
PEG	Polyethylenglykol
P-Lip	Phospholipide
PZN	Pharmazentralnummer
rFVIII	Recombinant Factor VIII (rekombinant hergestellter Faktor VIII)
rFVIII-FS	Recombinant Factor VIII-Formulated with Sucrose
Std.	Stunde(n)
t _{1/2}	Halbwertszeit
TF	Tissue factor (Gewebethromboplastin)
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
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 2.3); 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 2.3 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:	Damoctocog alfa pegol
Handelsname:	Jivi®
ATC-Code:	B02BD02

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
13708953	EU/1/18/1324/001	250 I.E.	250 I.E./2,5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
13708976	EU/1/18/1324/002	500 I.E.	500 I.E./2,5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
13708982	EU/1/18/1324/003	1000 I.E.	1000 I.E./2,5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
13708999	EU/1/18/1324/004	2000 I.E.	2000 I.E./2,5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
13709007	EU/1/18/1324/005	3000 I.E.	3000 I.E./2,5 ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

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.

Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Antihämorrhagika und ist ein rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor VIII. Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) substituiert mangelnden oder fehlenden Blutgerinnungsfaktor VIII bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor VIII-Mangel). Dies ermöglicht eine suffiziente Blutstillung (Hämostase) und trägt zur Vermeidung von spontanen und traumatischen Blutungen bei.

Mechanismus der Hämostase

Die Blutstillung (Hämostase) wird in eine primäre (thrombozytäre) und sekundäre (plasmatische) Blutgerinnung unterteilt. Beide Prozesse laufen parallel ab und dauern im Allgemeinen 5-7 Minuten. Während der thrombozytären Blutgerinnung lagern sich Thrombozyten an das verletzte Gewebe und werden aktiviert. Die plasmatische Gerinnung führt zur Bildung von Fibrin. Das entstandene Fibrinnetz stabilisiert den Wundverschluss und sorgt unter Einbeziehung der Thrombozyten für eine anhaltende Blutstillung. An der Blutstillung sind diverse Gerinnungsfaktoren beteiligt. Faktor VIII spielt eine essentielle Rolle bei der sekundären Blutstillung.

Die **primäre Hämostase** beruht auf komplexen Wechselwirkungen zwischen den Thrombozyten, der Gefäßwand und adhäsiven Proteinen mit dem Ziel der Bildung eines irreversiblen Thrombozytenpfropfens. Die Bildung dieses Pfropfens verläuft in folgenden Schritten: Der von-Willebrand-Faktor bewirkt bei einer Verletzung des Endothels eines Blutgefäßes die Adhäsion von Thrombozyten an das Kollagen in den Endothelstrukturen. Es folgt eine Thrombozytenaggregation, die zu einem festen Wundverschluss führt.

Die **sekundäre Hämostase** beinhaltet eine komplexe enzymatische Kaskade in der die Gerinnungsfaktoren I bis XV involviert sind. Es kommt letztendlich zu der Bildung eines „roten Thrombus“ und zu einer anhaltenden Blutstillung.

Die Bildung des roten Thrombus im Rahmen der sekundären Hämostase verläuft in drei Phasen: (i) der **Aktivierungsphase**, in der aus Prothrombin das Thrombin entsteht, (ii) der **Koagulationsphase**, in der durch Abspaltung von Fibrinopeptiden aus Fibrinogen lösliche Fibrinmonomere entstehen, welche zu unlöslichem Fibrin polymerisieren, und schließlich (iii) der **Retraktionsphase**, in der es zu einer Volumenverminderung und Verfestigung des Blutgerinnsels kommt. Die Retraktion wird ausgelöst durch die Kontraktion der Thrombozyten, unter deren Zug am Fibrinfadennetz sich der Thrombus auf einen Bruchteil seines ursprünglichen Volumens zusammenzieht (1).

In der Gerinnungskaskade wird zwischen einem **extrinsischen (exogenen)** und einem **intrinsischen (endogenen)** Mechanismus unterschieden, die die sekundäre Hämostase auslösen können.

Bei der **exogenen** Aktivierung nach Gefäßverletzungen bindet der auf Gewebezellen vorkommende *tissue factor* (TF), ein integrales Membranprotein, an den im Blut bereits vorliegenden Faktor VIIa und bildet zusammen mit Ca²⁺ und Phospholipiden (P-Lip) den Faktor VIIa-TF-Komplex, der wiederum die Faktoren VII, IX und X aktiviert.

Bei dieser „Startreaktion“ werden zunächst nur geringe Mengen an Thrombin (und Fibrin) gebildet. Kurze Zeit nach Auslösung der Blutgerinnung über den exogenen Weg hemmt der TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*) die weitere, durch den Faktor VIIa-TF-Komplex vermittelte Bildung der Faktoren IXa und Xa. Somit hängt die weitere Blutgerinnung davon ab, ob es bis dahin zu einer ausreichenden Bildung von Thrombin gekommen ist, das nun die Fibrinbildung unterhält, indem es die Faktoren V, VIII und XI aktiviert. Faktor VIIIa bildet mit Faktor IXa einen Aktivatorkomplex, der so große Mengen von Faktor Xa erzeugt. Dieser und Faktor Va bilden nun vermehrt den Prothrombinaktivatorkomplex, der für die Bildung großer Mengen an Thrombin sorgt. Somit entstehen durch die thrombinvermittelte Aktivierung der Faktoren V und VIII positive Rückkopplungsschleifen, welche die Gerinnung voranschreiten lassen. In diesem Sinne wirkt auch die Aktivierung von Faktor XI durch Thrombin. Auf die Fibrinbildung wirkt Thrombin, indem es Fibrinogen und Faktor XIII aktiviert. Eine physiologisch bedeutsame Gerinnung kommt erst durch die positiven Rückkopplungsschleifen zustande. Im letzten Schritt, der Koagulationsphase, führt die Polymerisierung des Fibrins zu einem stabilen Gerinnsel (Abbildung 1).

Die **endogene** Aktivierung wird hingegen durch die Aktivierung von Faktor XII (Hageman-Faktor) an negativ geladenen Oberflächen eingeleitet. Dabei sind noch weitere Proteine wie hochmolekulares Kininogen, Präkallikrein und Kallikrein beteiligt. In der Folge wird Faktor XI aktiviert und durch diesen dann Faktor IX. Danach geht die endogene Aktivierungskaskade in die exogene Aktivierungskaskade über, welches letztlich zur Fibrinsynthese führt. Das endogene System spielt normalerweise keine wesentliche Rolle für die Auslösung der Blutgerinnung, es sei denn, dass das Blut mit körperfremden Oberflächen in Berührung kommt (Laboratoriumsmedizin, künstliche Herzklappen, usw.).

Faktor VIII-Produkte wie Damoctocog alfa pegol (Jivi®) spielen bei der sekundären Hämostase eine essentielle Rolle, in dem sie an den vWF binden. Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Kofaktor für den aktivierten Faktor IX und forciert die Faktor X-Aktivierung, was letztlich zur Konversion von Prothrombin zu Thrombin führt.

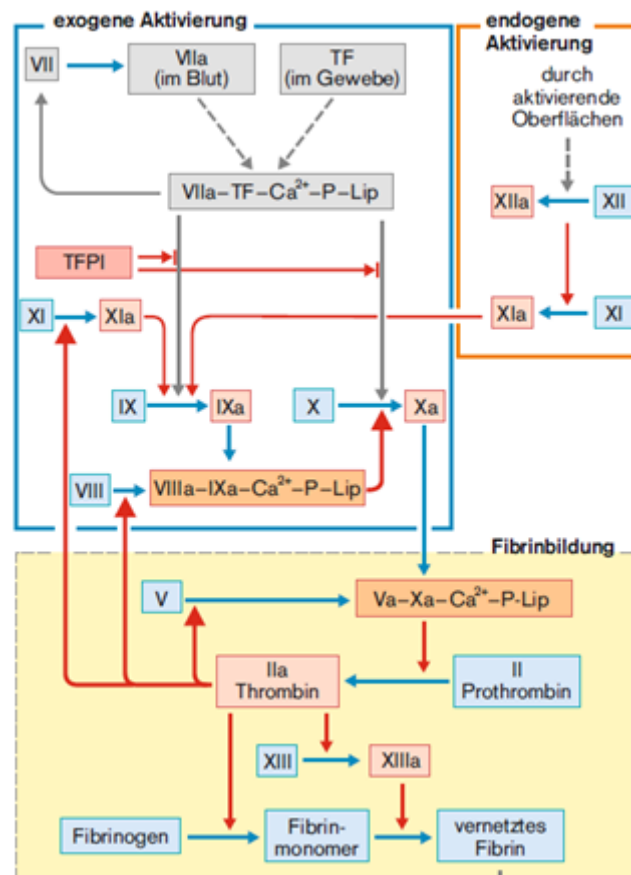


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade (2)

Pathophysiologischer Mechanismus der Hämophilie

Hämophilie A ist eine angeborene Erkrankung, die über das X-Chromosom rezessiv vererbt wird, und somit sind vorwiegend Männer betroffen. Die chronische Erkrankung wird durch einen Mangel oder eine reduzierte Aktivität des Faktors verursacht. Patienten mit Hämophilie A werden derzeit durch intravenöse Injektionen mit Faktor VIII entweder bei Bedarf oder zur Prophylaxe bis zu mehrmals wöchentlich behandelt. Die Therapie beginnt

bereits in der frühen Kindheit und muss lebenslang fortgeführt werden. Pharmakologisch weisen die meisten Faktor VIII-Produkte eine Halbwertszeit von zirka 12-13 Stunden (Std.) beim Menschen auf. Daher besteht die Notwendigkeit häufiger intravenöser Injektionen, die von den Patienten als belastend empfunden werden, wodurch die Therapie häufig mit einer schlechten Compliance der Patienten einhergeht. Die Entwicklung länger wirksamer Faktor VIII-Produkte steht damit im Vordergrund des aktuell medizinischen Interesses. Von länger wirksamen Faktor VIII-Produkten wird ein signifikanter Vorteil in der Langzeitwirksamkeit verbunden mit einer Reduzierung der Injektionsfrequenz und damit erhöhten Lebensqualität für Patienten mit Hämophilie A erwartet.

Wirkmechanismus von Damoctocog alfa pegol (Jivi®)

Bei Damoctocog alfa pegol (Jivi®) handelt es sich um ein rekombinantes, PEGyliertes Faktor VIII-Produkt, das mangelnden oder fehlenden Blutgerinnungsfaktor VIII bei Patienten mit Hämophilie A substituiert und sowohl zur Prophylaxe als auch Therapie akuter Blutungen eingesetzt werden kann.

Damoctocog alfa pegol (Jivi®) ist eine B-Domänen-deletierte (BDD), rekombinante Variante des humanen Gerinnungsfaktors VIII (rekombinanter Faktor VIII, kurz rFVIII), die spezifisch an der A3-Domäne mit einem verzweigten 60 kDa Polyethylenglykol (PEG)-Molekül konjugiert wurde (Abbildung 2). Die BDD-rFVIII-Variante wird von Produktionszelllinien in Form eines Heterodimers bestehend aus einer schweren Kette (A1- und A2-Domänen) und einer leichten Kette (A3-, C1- und C2-Domänen) sezerniert, die über eine Metallionenbrückenbindung verbunden sind. Aus diesem Molekül wird Damoctocog alfa pegol (Jivi®) hergestellt, indem ein 60 kD PEG an das Cystein an Position 1804 eingeführt wird.

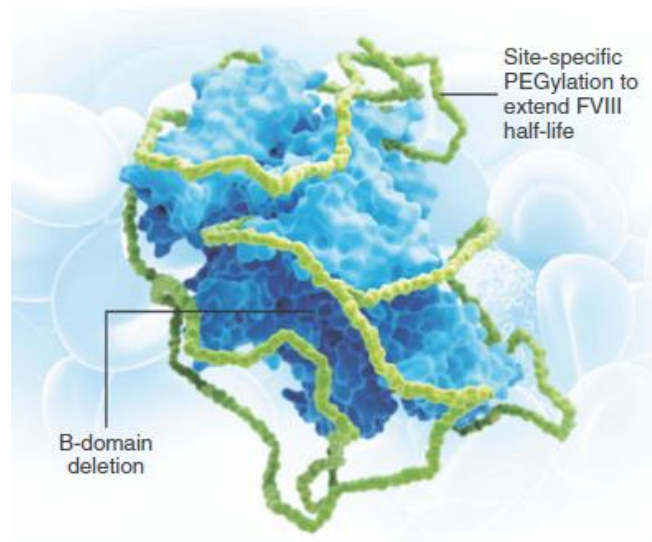


Abbildung 2: Strukturelle Darstellung des Damoctocog alfa pegol-Moleküls; Abbildung aus Coyle *et al.* 2014 (1)

Durch die spezifische PEGylierung kommt es zu einer Verlangsamung der Ausscheidung (*Clearance*) des FVIII-Moleküls aus dem Blutkreislauf und damit zu einer Verlängerung der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Halbwertszeit. Die Verlängerung der Halbwertszeit führt über eine erhöhte Faktor VIII-Plasmakonzentration zu einer verbesserten Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Dieses erlaubt eine Reduktion der Injektionsfrequenz, verglichen zu anderen, nicht-halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Produkten (3).

In der frühen Entwicklung von Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) wurden verschiedene Größen von PEG untersucht mit dem Ergebnis, dass das FVIII-Molekül durch ein PEG mit dem Molekulargewicht von 60 kDa die beste Verlängerung der Halbwertszeit erzielte. Diese Halbwertszeitverlängerung wurde jeweils ohne Verlust der Effektivität des FVIII-Moleküls im Vergleich zu sowohl kleineren PEG-Molekülen als auch verschiedenen PEGylierungsstellen erzielt. Insgesamt handelt es sich bei Damoctocog alfa um ein BDD-rFVIII mit einer spezifischen PEGylierung welches den Verbleib des Moleküls im Blut verlängert und zugleich dessen prokoagulatorische Aktivität behält (1, 4, 5).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Therapie der Hämophilie A beruht auf der Substitution des Blutgerinnungsfaktors VIII, welcher bei Hämophilie A-Patienten nicht oder in unzureichender Menge gebildet wird. Durch die Substitutionstherapie wird der Plasmaspiegel von Faktor VIII vorübergehend erhöht und der Mangel an Faktor VIII temporär ausgeglichen. Blutungsepisoden werden reduziert und Blutungen vermieden (3).

Sowohl aus humanem Plasma gewonnene Produkte als auch rekombinant hergestellte Faktor VIII-Produkte finden Anwendung in der Therapie (Tabelle 2-3).

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

<p>Aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII-Produkte</p> <p>Beriate[®] (6); Faktor VIII SDH Intersero (7); Fanhdi[®] (8); Haemoctin[®] SDH (9); Octanate (10); Optivate[®] (11); Haemate[®] P (12); Immunate (13); Voncento (14); Wilate (15)</p>
<p>Rekombinante Faktor VIII-Präparate</p> <p>Octocog alfa: ADVATE[®] (16); Helixate[®] NexGen (17); Iblis (18); KOGENATE[®] Bayer (19); Kovaltry[®] (20); Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 (21)</p> <p>Efmoroctocog alfa, Elocta[®] (22); Lonoctocog alfa, AFSTYLA (23); Moroctocog alfa, ReFacto AF[®] (24); Rurioctocog alfa pegol, ADYNOVI (25); Simoctocog alfa: Nuwiq (26), Vihuma[®] (27); Turoctocog alfa, NovoEight[®] (28)</p>
<p>Monoklonale Antikörper</p> <p>Emicizumab, Hemlibra[®] (29) – nur zugelassen zur Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern.</p>

Der Wirkmechanismus der in Deutschland zugelassenen Faktor VIII-Produkte entspricht dem im Körper natürlich synthetisierten Faktor VIII. Es bestehen jedoch Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den aus humanem Plasma gewonnenen und rekombinant hergestellten Produkten.

Bei aus humanem Plasma gewonnenen Faktor VIII-Produkten besteht ein Restrisiko, dass Pathogene wie z. B. bisher unbekannte Viren oder Prionen übertragen werden (5). Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) besitzt als rekombinantes Faktor VIII-Produkt dieses Risiko nicht und ermöglicht somit eine sichere und wirksame Therapie.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist, dass Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) durch die spezifische PEGylierung ein gegenüber anderen auf dem Markt befindlichen Faktor VIII-Produkten verbessertes pharmakokinetisches Profil aufweist. Durch die Verlängerung der Halbwertszeit (HWZ) (30) kommt es über einen längeren Zeitraum zu anhaltend hohen Faktor VIII-Spiegeln. In einem direkten PK-Vergleich mit dem konventionellen rekombinanten Faktor VIII-Produkt Octocog alfa (KOGENATE[®] Bayer) zeigte Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) eine verlängerte HWZ von 18,2 Std. gegenüber 12,9 Std. für das herkömmliche rekombinante Faktor VIII-Produkt (1).

Zusammenfassend ergibt sich bezüglich des pharmakokinetischen Profils folgender Vorteil für Damoctocog alfa pegol (Jivi[®]) gegenüber dem konventionellen rekombinanten FVIII-Produkt Octocog alfa¹ (siehe auch Abbildung 3):

- eine Verlängerung der Halbwertszeit um 41%,
- eine Vergrößerung der AUC um 42%,
- eine Verzögerung der Ausscheidung um 30%.

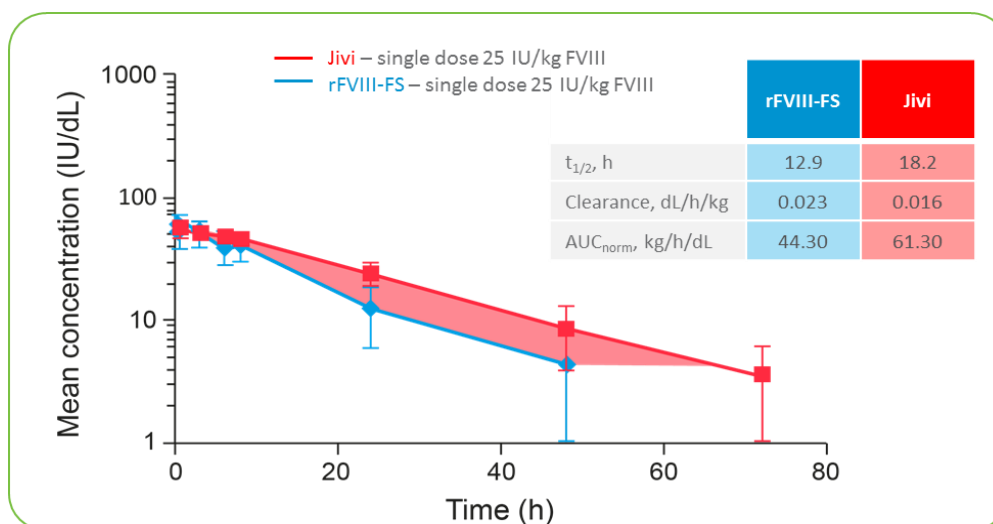


Abbildung 3: PK-Parameter von Damoctocog alfa pegol im direkten Vergleich zu Octocog alfa; Abbildung aus Coyle et al. 2014 (1)

¹ Vergleich Damoctocog alfa pegol 25 IU/kg Einzeldosis versus Octocog alfa (rFVIII-FS) 25 IU/kg

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
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)	nein	22.11.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die in Tabelle 2-4 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von Damoctocog alfa pegol (Jivi®) und dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (31, 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 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 2-5 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.

Für Abschnitt 2.1:

Für die Informationsbeschaffung des Abschnittes 2.1 wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Sekundärliteratur wurde zur Beschreibung des physiologischen Mechanismus der Blutgerinnungskaskade und des pathophysiologischen Mechanismus der Hämophilie A verwendet. Des Weiteren wurden die zugrunde liegende Fachinformation für Damoctocog alfa pegol (Jivi®) sowie das *Common Technical Document* (CTD) zur Charakterisierung des Wirkmechanismus herangezogen (31, 33-35). Die Angaben zum Wirkmechanismus der einzelnen Medikamente wurden den jeweiligen aktuellen Fachinformationen entnommen.

Für Abschnitt 2.2:

Das Anwendungsgebiet von Damoctocog alfa pegol wurde der Fachinformation für Damoctocog alfa pegol (Jivi®) entnommen (31).

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. Coyle TE, Reding MT, Lin JC, Michaels LA, Shah A, Powell J. Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- extended half-life, in subjects with hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014;12(4):488-96.
2. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. 7.6 Blutstillung, Blutgerinnung und Wundheilung *Physiologie*. 7. Auflage, ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2014. p. 292-302.
 3. Michaels LA, Shah A, Dubowy R, Lemm G, Sundaresan P, editors. Pharmacokinetics and safety profile of BAY 94-9027 following single and multiple dose administration in two cohorts of previously treated male subjects with severe hemophilia A: an open-label phase I trial. Presented at National Hemophilia Foundation; 2010; November 11-13, 2010; New Orleans, LA.
 4. Mei B, Pan C, Jiang H, Tjandra H, Strauss J, Chen Y, et al. Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VIII for hemophilia A treatment. *Blood*. 2010;116(2):270-9.
 5. Yegneswaran S, Jiang X, Yesantharao P, Kim J, Leong L, Sim D, et al., editors. Site-directed PEGylation of BDD-FVIII (BAY 94-9027) does not alter the ability of the molecule to generate thrombin, activate FX, or become inactivated by aPC. Presented at: American Society of Hematology; 2014; December 6-9, 2014; San Francisco, CA.
 6. CSL Behring GmbH. Fachinformation Beriate[®] 250/500/1000/2000, Stand der Information: Januar 2018. 2018.
 7. Intersero GmbH. Fachinformation Faktor VIII SDH Intersero, Stand der Information: November 2018. 2018.
 8. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation Fanhdi[®] 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E., Stand der Information: Dezember 2017. 2018.
 9. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation Haemoctin[®] SDH 250/500/1000, Stand der Information: 10/2017. 2018.
 10. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation Octanate 250/500/1000, Stand der Information: Januar 2018. 2018.
 11. Bio Products Laboratory Limited. Fachinformation Optivate[®] 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E., Gelbe Liste, Stand der Information: September 2016. 2018.
 12. CSL Behring GmbH. Fachinformation Haemate[®] P 250/500/1000, Stand der Information: Januar 2018. 2018.
 13. Shire Deutschland GmbH. Fachinformation Immunate 500 I.E./ 1000 I.E., Stand der Information: Mai 2018. 2018.
 14. CSL Behring GmbH. Fachinformation Voncento 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E., Stand der Information: 04/2018. 2018.
 15. OCTAPHARMA GmbH. Fachinformation Wilate 500/1000, Stand der Information: Juni 2015. 2018.
 16. Baxter AG. Fachinformation ADVATE[®] 250 I.E./ 500 I.E./ 1000 I.E./ 1500 I.E./ 2000 I.E./ 3000 I.E., Stand der Information: Juni 2018. 2018.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Bayer Pharma AG. Fachinformation Helixate® NexGen 250/500/1000/2000/3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: September 2016. 2018.
18. 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 der Information: 18. Februar 2016. 2018.
19. Bayer AG. Fachinformation KOGENATE® Bayer 250/500/1000/2000/3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: November 2017. 2018.
20. Bayer 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 der Information: November 2017. 2018.
21. Shire Deutschland GmbH. Fachinformation Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000, Stand der Information: Februar 2018. 2018.
22. Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). Fachinformation ELOCTA, Stand der Information: 16. November 2017. 2018.
23. 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 der Information: 02/2018. 2018.
24. Pfizer Europe MA EEIG. 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 der Information: August 2018. 2018.
25. Baxalta Innovations GmbH. Fachinformation ADYNOVI 2 ml, Stand der Information: 02/2018. 2018.
26. Octapharma AB. Fachinformation Nuwiq Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: 03/2018. 2018.
27. Octapharma AB. Fachinformation Vihuma®, Stand der Information: 02/2017. 2018.
28. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoEight®, Stand der Information: 07/2018. 2018.
29. Roche Registration GmbH. Fachinformation Hemlibra®, Stand der Information: Oktober 2018. 2018.
30. Ivens IA, Baumann A, McDonald TA, Humphries TJ, Michaels LA, Mathew P. PEGylated therapeutic proteins for haemophilia treatment: a review for haemophilia caregivers. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2013;19(1):11-20.
31. Bayer AG. Fachinformation Jivi® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: 22. November 2018. 2018.
32. European Medicines Agency (EMA). Durchführungsbeschluss der Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) vom 20. September 2018 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Summary of opinion¹ (initial authorisation) Jivi - damactocog alfa pegol" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates 2018. 2018:1.

33. Bayer AG. Common Technical Document (CTD): Abschnitt 2.5 Clinical Overview BAY 94-9027 Damoctocog alfa pegol. 2018:1-110.
34. Bayer AG. Common Technical Document (CTD): Abschnitt 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy BAY 94-9027 Damoctocog alfa pegol. 2018:1-138.
35. Bayer AG. Common Technical Document (CTD): Abschnitt 2.7.4 Summary of Clinical Safety BAY 94-9027 Damoctocog alfa pegol. 2018:1-193.