

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Simoctocog alfa (Nuwiq[®])

Octapharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.10.2014

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	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

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: Arzneimittel, die eingeschränkt im Anwendungsgebiet von Simoctocog alfa zugelassen sind.....	8
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Plasmatische Gerinnung – vereinfachtes Modell (Quelle: eigene Darstellung).....	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
α -Gal	Gal- α 1-3Gal β 1-4GlcNAc-R
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
FV	Blutgerinnungsfaktor V
FVa	Aktivierter Blutgerinnungsfaktor V
FVII	Blutgerinnungsfaktor VII
FVIIa	Aktivierter Blutgerinnungsfaktor VII
FVIII	Blutgerinnungsfaktor VIII
FVIII:C	Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX
FIXa	Aktivierter Blutgerinnungsfaktor IX
FX	Blutgerinnungsfaktor X
FXa	Aktivierter Blutgerinnungsfaktor X
FXIII	Blutgerinnungsfaktor XIII
HEK-Zellen	„Human Embryonic Kidney“-Zellen (menschliche embryonale Nierenzellen)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
kDA	Kilodalton
Neu5Gc	N-Glycolylneuraminsäure
nm	Nanometer
PTM	Posttranslationale Modifikationen
PZN	Pharmazentralnummer
rVIIa	Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa
t-PA	Gewebeaktivator (tissue plasminogen activator)
vWF	von Willebrand-Faktor
vWF:Ag	von Willebrand-Faktor-Antigen

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:	Simoctocog alfa
Handelsname:	Nuwiq[®]
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
10538120	EU/A/14/936/001	100 I.E./ml	250 I.E.
10538137	EU/A/14/936/002	200 I.E./ml	500 I.E.
10538143	EU/A/14/936/003	400 I.E./ml	1.000 I.E.
10538172	EU/A/14/936/004	800 I.E./ml	2.000 I.E.

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.

2.1.2.1 Wirkmechanismus von Simoctocog alfa

Simoctocog alfa („human-cl rhFVIII“) ist ein rekombinanter Gerinnungsfaktor (Faktor VIII) der vierten Generation [1].

Simoctocog alfa gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Antihämorrhagika und ersetzt fehlenden Gerinnungsfaktor VIII in Patienten, die unter Hämophilie A leiden.

Blutgerinnungsfaktor VIII spielt eine essentielle Rolle in der Gerinnungskaskade. Nach der Infusion bindet Simoctocog alfa (Faktor VIII) an den von-Willebrand-Faktor (vWF) im Blut des Patienten [1]. Der Faktor-VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Aktivierter Faktor VIII wirkt als Cofaktor für aktivierten Faktor IX, wodurch die Umwandlung von Faktor X zu aktiviertem Faktor X beschleunigt wird [1, 2].

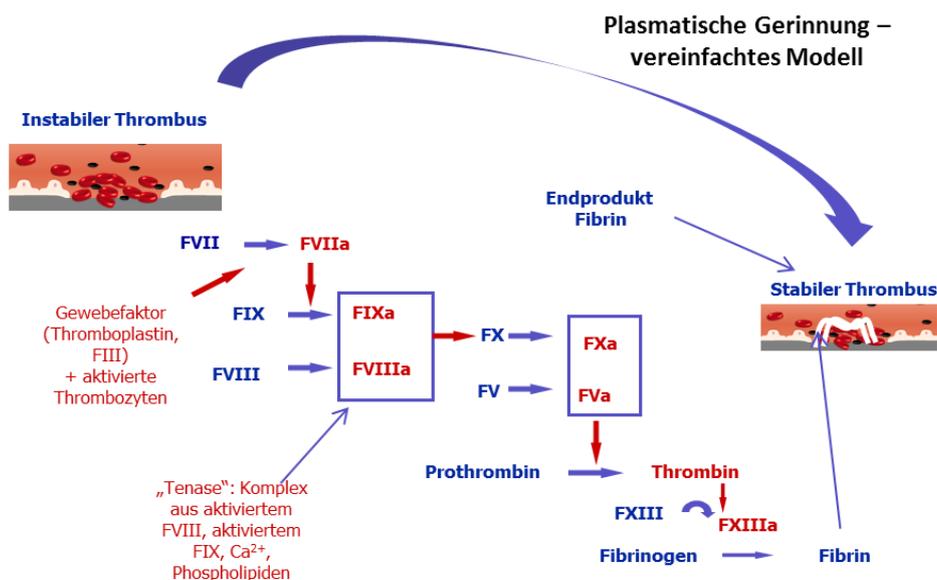


Abbildung 1: Plasmatische Gerinnung – vereinfachtes Modell (Quelle: eigene Darstellung)

Aktivierter Faktor X katalysiert die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin. Thrombin wiederum katalysiert die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin, wodurch dann ein Gerinnsel gebildet werden kann und die Blutung gestillt wird.

Hämophilie A ist eine X-chromosomal vererbte Erkrankung des Blutgerinnungssystems, die auf einem Mangel an Faktor-VIII-Gerinnungsaktivität beruht. Die Konsequenz ist die Neigung zu Blutungen (v. a. Muskel- und Gelenkblutungen [3]); Blutungen können spontan oder in Folge eines Traumas auftreten [4]. Langzeitfolgen sind Arthropathie und schwere Morbidität [5]. Durch Substitution des fehlenden körpereigenen Faktors VIII mit Simoctocog alfa wird die Faktor-VIII-Aktivität im Plasma vorübergehend erhöht, wodurch der Mangel ausgeglichen und eine Verhinderung der Blutungsneigung bzw. die Stillung einer akuten Blutung erreicht wird [1].

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.

2.1.2.2 Wirkmechanismen anderer in Deutschland zugelassener Arzneimittel und Unterschiede zu Simoctocog alfa

Simoctocog alfa ist für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen:

„Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.“ [1]

Ein weiteres Anwendungsgebiet gibt es nicht.

Für dieses Anwendungsgebiet haben alle auf dem Markt befindlichen Faktor-VIII-Präparate eine Zulassung. Für Teilanwendungsgebiete haben auch andere Präparate eine Zulassung (=eingeschränkt zugelassene Präparate).

2.1.2.2.1 Eingeschränkt zugelassene Präparate

Für die Behandlung von Hämophilie A sind neben der Substitution mit Faktor VIII eingeschränkt folgende Präparate zugelassen:

- Cyklokapron[®] (Tranexamsäure) [6]
- Pamba[®] (4-(Aminomethyl)benzoesäure) [7]
- Minirin[®] parenteral, Octostim[®] Dosierspray (Desmopressin) [8, 9]
- FEIBA[®] (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) [10]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- NovoSeven® (Eptacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa)) [11]

Die in Abschnitt 5.1 der jeweiligen Fachinformationen dargestellten Wirkmechanismen dieser Präparate sind in Tabelle 2-3 aufgeführt.

Tranexamsäure und 4-(Aminomethyl)benzoesäure wirken antifibrinolytisch und können eine Blutung dementsprechend nur verhindern oder abschwächen, wenn bereits eine Gerinnungsbildung stattgefunden hat [12]. Das Wirkprinzip unterscheidet sich grundlegend von der Substitutionstherapie mit Faktor-VIII-Präparaten, was sich auch in den zugelassenen Anwendungsgebieten widerspiegelt.

Desmopressin greift nicht in die Gerinnungskaskade ein, sondern führt zu einer Erhöhung der Faktor-VIII-Spiegel im Plasma, indem es die Faktor-VIII-Freisetzung aus den Speichern der Endothelzellen induziert. Voraussetzung für die Wirksamkeit von Desmopressin ist entsprechend das Vorhandensein einer Faktor-VIII-Restaktivität [12].

Die „mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion“ und Eptacog alfa greifen Faktor-VIII-unabhängig in das Gerinnungssystem ein und unterscheiden sich damit von Faktor-VIII-Präparaten. Die Dosierung von Eptacog alfa übersteigt darüber hinaus die physiologischen Faktor-VIIa-Konzentrationen, so dass es sich hier nicht um eine klassische Substitutionstherapie eines fehlenden oder mangelnden Gerinnungsfaktors handelt, sondern vielmehr als „pharmakologische“ Therapie zu verstehen ist [13].

Tabelle 2-3: Arzneimittel, die eingeschränkt im Anwendungsgebiet von Simoctocog alfa zugelassen sind

Präparat	Wirkstoff	Wirkmechanismus (entsprechend Fachinformation Abschnitt 5.1)
Cyklokapron®	Tranexamsäure	„Die in Cyklokapron enthaltene Tranexamsäure wirkt antifibrinolytisch, indem sie durch Komplexbildung mit Plasminogen dessen Bindung an die Fibrinoberfläche blockiert. Diese ist jedoch Voraussetzung für die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin, das dann wiederum Fibrin spaltet. Durch die Wirkung von Tranexamsäure wird so die Spaltung von Fibrin gehemmt und das Risiko von Blutungen vermindert.“ [6]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Pamba®	4-(Aminomethyl)benzoesäure	<p>„Aufgrund des Vorhandenseins von Inhibitoren der Aktivatorenzyme und des Plasmins lässt sich im Blut normalerweise keine fibrinolytische Aktivität nachweisen. Unter bestimmten physiologischen und pathologischen Bedingungen kommt es jedoch zu einer vermehrten Freisetzung von Gewebeaktivator (t-PA) aus dem Gefäßendothel, so dass das antagonistische Potential der Inhibitoren nicht mehr ausreicht. Die resultierende fibrinolytische Aktivität, die sowohl lokal beschränkt als auch generalisiert systemisch auftreten kann, führt alleine nicht zwangsläufig zu wesentlichen klinischen Symptomen. Kommt es aber im Rahmen verschiedener Krankheitszustände oder nach operativen Eingriffen zu einer massiven Aktivierung des fibrinolytischen Systems, dekompensiert das Hämostasesystem. Unter Umständen auftretende lebensbedrohliche Blutungen können dann durch eine Korrektur der Hyperfibrinolyse mittels Blockade der Plasminwirkung zum Stillstand gebracht werden.</p> <p>4-(Aminomethyl)benzoesäure und andere Antifibrinolytika vom Typ synthetischer Aminocarbonsäuren (Lysinanaloga) vermögen die Wirkung von Plasmin auf Fibrin spezifisch zu blockieren, indem sie die Bindungsstelle von Plasminogen (oder Plasmin) an Fibrin und Fibrinogen besetzen. Hierdurch ist die Anlagerung von Plasmin an Fibrin/Fibrinogen behindert und die katalytische Fibrinauflösung gehemmt. Durch lokalisierte oder systemische Plasminwirkung verursachte Blutungen sistieren daher unter diesen Arzneimitteln rasch.</p> <p>Die Wirkung von 4-(Aminomethyl)benzoesäure kann in vitro anhand der Verhinderung der Auflösung von Fibringerinnseln demonstriert werden. Im Tierexperiment kann durch 4-(Aminomethyl)-benzoesäure ein induzierter fibrinolytischer Blutungszustand verhindert oder unterbrochen werden.“ [7]</p>
FEIBA®	mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion	<p>„Obwohl FEIBA in den frühen siebziger Jahren entwickelt wurde und seine Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität sowohl in vitro als auch in vivo belegt wurde, ist sein Wirkprinzip immer noch Thema der wissenschaftlichen Diskussion. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse deuten jedoch darauf hin, dass spezifische Komponenten des aktivierten Prothrombinkomplexes, das Proenzym Prothrombin (F II) und aktivierter Faktor X (F Xa), eine Rolle beim FEIBA-Wirkmodus spielen.“ [10]</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<p>Minirin® parenteral; Octostim® Dosierspray</p>	<p>Desmopressin</p>	<p>„MINIRIN enthält Desmopressin, ein Struktur- Analogon zum natürlichen, hypophysären Arginin-Vasopressin. Es unterscheidet sich von diesem durch die Desaminierung des Cysteins und die Substitution von L-Arginin durch D-Arginin. Die Veränderungen bewirken eine erheblich verlängerte Wirkung und einen kompletten Verlust der vasopressorischen Wirkung bei der Anwendung klinischer Dosen.</p> <p>Desmopressin in hohen Dosen von 0,3 µg/ kg Körpergewicht führt intravenös verabreicht zu einem Anstieg der Gerinnungsaktivität von Faktor VIII (VIII:C) im Plasma um das 2 bis 4-fache. Der Gehalt an von Willebrand-Faktor-Antigen (vWF:Ag) nimmt ebenfalls zu, allerdings in geringerem Ausmaß. Gleichzeitig kommt es zu einer Freisetzung des Plasminogen-Aktivators (t-PA).</p> <p>Bei Patienten mit verlängerter Blutungszeit wie z. B. bei angeborener oder medikamentös induzierter Thrombozytendysfunktion führte die Verabreichung von Desmopressin zu einer Verkürzung oder Normalisierung der Blutungszeit. Da Desmopressin synthetisch hergestellt wird, ist die Übertragung einer HIV-Infektion und von Hepatitis-Viren ausgeschlossen.“ [8]</p> <p>„Als Einzeldosis intranasal verabreicht führt Desmopressin in einer Dosierung von 300 µg zu einem mindestens 2fachen Anstieg der Gerinnungsaktivität des Faktors VIII (VIII:C) im Plasma. Auch der Gehalt des von-Willebrand-Faktor-Antigens (vWF:Ag) steigt an, jedoch in geringerem Umfang. Gleichzeitig erfolgt eine Freisetzung des Plasminogen-aktivators.</p> <p>Der Effekt ist derselbe wie mit 0,2 µg/kg i. v. verabreichtem Desmopressinacetat.</p> <p>Diese Effekte werden in der Therapie der leichten Hämophilie A und der von-Willebrand-Jürgens-Krankheit ausgenutzt. Voraussetzung für die Wirksamkeit ist eine Restaktivität von Faktor VIII von mehr als 5%.“ [9]</p>
<p>NovoSeven®</p>	<p>Eptacog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIIa (rVIIa))</p>	<p>„NovoSeven® enthält rekombinanten aktivierten Blutgerinnungsfaktor VII. Der Wirkmechanismus schließt die Bindung von Faktor VIIa an freien Tissue Factor ein. Dieser Komplex aktiviert Faktor IX zu Faktor IXa und Faktor X zu Faktor Xa, was zur initialen Umwandlung geringer Mengen von Prothrombin zu Thrombin führt. Thrombin führt zur Aktivierung von Thrombozyten und der Faktoren V und VIII an der Verletzungsstelle und über die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin zur Bildung eines blutungsstillenden Fibringerinnsels. Pharmakologische Dosen von NovoSeven® aktivieren Faktor X direkt auf der Oberfläche der aktivierten Thrombozyten an der Verletzungsstelle unabhängig von Tissue Factor. Das führt zur Umwandlung von Prothrombin zu großen Mengen von Thrombin unabhängig von Tissue Factor.“ [11]</p>

2.1.2.2.2 Faktor VIII-Präparate

Neben Simoctocog alfa (Nuwiq®) sind in Deutschland weitere Faktor VIII-Präparate zugelassen:

- Rekombinante Faktor VIII-Präparate: Recombinate AF® [14-16], ReFacto AF® [17, 18], Helixate® NexGen [19-23], Kogenate® [24-28], Advate® [29], NovoEight® [30]
- Aus humanem Plasma gewonnene Faktor VIII-Präparate: Haemate® [31], IMMUNATE STIM plus® [32], Haemoctin® [33], Faktor VIII SDH Intersero® [34], Beriate® [35], Octanate® [36], Fanhdi® [37], Wilate® [38, 39], Optivate® [40], Voncento® [41-43]

Alle aufgeführten Präparate werden zur Substitution des mangelnden oder fehlenden Gerinnungsfaktor VIII eingesetzt. Der Wirkmechanismus unterscheidet sich nicht von dem Wirkmechanismus von Simoctocog alfa (Nuwiq®).

Simoctocog alfa unterscheidet sich jedoch strukturell von den genannten Präparaten, in Bezug auf den Herstellungsprozess und hinsichtlich der Affinität zu vWF. Dies hat Konsequenzen für die unerwünschten Ereignisse bzw. Risiken, die mit Faktor VIII-Präparaten assoziiert sind, und den ihnen zugrundeliegenden Mechanismen, weshalb bereits an dieser Stelle auf diese Aspekte eingegangen wird.

2.1.2.2.2.1 Struktur von Simoctocog alfa, Herstellungsprozess und Affinität zu vWF

Die beiden wesentlichen Risiken bei der Substitutionstherapie mit Faktor VIII-Präparaten sind

- die Übertragung von Pathogenen und
- die Bildung inhibitorischer Antikörper [44].

In den 1980er Jahren sind viele Hämophilie-Patienten über die Verwendung von aus humanem Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparaten mit HIV und Hepatitis-Viren infiziert worden („Bluterskandal“) [3, 45]. Die Entwicklung rekombinanter Faktor-VIII-Präparate einerseits und die Einführung effektiver Schritte der Virusinaktivierung/-entfernung andererseits haben die Hämophilie-Behandlung sehr sicher gemacht und die Lebensqualität der Patienten erheblich verbessert [46]. Die Herstellung moderner, aus humanem Plasma gewonnener Faktor VIII-Präparate umfasst effektive und validierte Schritte der Virusinaktivierung/-entfernung, die das Risiko einer Übertragung erheblich senken. Dennoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, die Möglichkeit von Infektionskrankheiten durch die Übertragung von Pathogenen niemals völlig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannt oder neu auftretende Viren und andere Krankheitserreger.

Zur Abschätzung des Risikos, das mit einem einzelnen Präparat verbunden ist, ist es erforderlich, den zugehörigen Herstellungsprozess zu betrachten und zu beurteilen [4, 44, 47]. Das Restrisiko einer Pathogenübertragung ist bei rekombinanten Faktor VIII-Präparaten

geringer, weswegen diese in verschiedenen Leitlinien bevorzugt empfohlen werden (z. B. [44, 47-50]).

Die klinisch bedeutsamste Nebenwirkung, die heutzutage mit der Anwendung von Faktor VIII-Präparaten verknüpft ist, ist die Bildung inhibitorischer Antikörper [51]. Der Anteil der Patienten, die inhibitorische Antikörper entwickeln, wird mit ca. 30 % angegeben [3, 45], wobei der Anteil zwischen 0-39 % erheblich variiert [46, 51-54]. Als Ursache für die Bildung inhibitorischer Antikörper werden mehreren Faktoren diskutiert, wie z. B. die Vorbehandlung, das Therapieregime oder die Schwere der Erkrankung (für Details s. Modul 3). Die Konsequenz dieser Antikörperbildung ist eine reduzierte oder fehlende Wirksamkeit der Präparate. Bei einer schwerwiegenden Erkrankung wie der Hämophilie A, die in schweren Fällen mit starken Blutungen, Schmerzen und Behinderungen einhergeht (im schlimmsten Fall mit letalem Ausgang, z. B. bei zerebralen Blutungen) [3], ist dies ein gravierendes Problem, für das noch keine zufriedenstellende Lösung gefunden worden ist. Jeder Ansatz, der das Risiko für die Bildung inhibitorischer Antikörper reduziert, muss daher als wichtiger medizinischer Fortschritt gewertet werden.

2.1.2.2.2.1.1 Struktur

Simoctocog alfa („human-cl rhFVIII“) ist ein rekombinanter Gerinnungsfaktor VIII. Es handelt sich um ein 170kDa Protein, das sich aus den aktiven Domänen (Domäne A und C) des humanen Faktors VIII zusammensetzt, die Domänen A2 und A3 sind durch eine Linker-Sequenz miteinander verknüpft [55].

Faktor VIII wird mehrfach posttranslational modifiziert (posttranslationale Modifikationen = PTM). Diese PTM sind zum überwiegenden Teil Glykosylierungen und Sulfatierungen, die unter anderem für die Bindung von Faktor VIII an vWF wichtig sind [56]. Neben der Bedeutung für die Wirksamkeit des Faktor-VIII-Präparates spielen die Glykosylierungen bei der Bildung inhibitorischer Antikörper eine Rolle [56]. Für humane Proteine untypische Glykosylierungen, die z. B. das Resultat einer Herstellung in bakteriellen oder tierischen Zelllinien sein können, erhöhen das immunogene Potential einer Substanz. Dies betrifft insbesondere die Epitope Neu5Gc (N-Glycolylneuraminsäure) und α -Gal (Gal- α 1-3Gal β 1-4GlcNAc-R), die bei der Herstellung in Säugetierzelllinien gebildet werden, aber nicht bei der Herstellung in humanen Zelllinien [56].

Des Weiteren spielt der Sulfatierungsgrad, vor allem der Position Tyrosin 1680, eine Rolle. Mit steigendem Sulfatierungsgrad wird mehr Faktor VIII an vWF gebunden. Der Gehalt an ungebundenem Faktor sinkt und damit ggf. auch das immunogene Potential. Simoctocog alfa ist vollständig sulfatiert [56].

2.1.2.2.2.1.2 Herstellungsprozess

Für die Herstellung von Simoctocog alfa wird eine humane Zelllinie (mit Expressionsvektor transfizierte HEK293F-Zelllinie) verwendet. Durch die Verwendung der humanen Zelllinie und die im Herstellungsprozess verwendeten Materialien enthält das fertige Arzneimittel keine tierischen Proteine. Das verwendete Medium ist frei von Serum und wird ohne humane oder

tierische Additive verwendet. Im gesamten Herstellungsprozess wird kein tierisches Ausgangsmaterial verwendet [57].

Durch diese Maßnahmen ist das Risiko für potentiell enthaltene Pathogene von Beginn an auf ein Minimum reduziert und eher theoretischer Natur. Darüber hinaus beinhaltet der Herstellungsprozess effektive Aufreinigungsschritte und Maßnahmen zur Virusinaktivierung/-entfernung, die sowohl behüllte Viren (Solvent-Detergent-Verfahren) als auch unbehüllte Viren (Nanofiltration) erfassen. Im Herstellungsprozess von Simoctocog alfa wird ein besonders kleinporiger Nanofilter (20 nm) eingesetzt, welcher besonders effizient sowohl kleine unbehüllte Viren und als auch Prionen abreichert [57] .

2.1.2.2.1.3 Affinität zu vWF

Die Affinität des jeweiligen Faktor-VIII-Analogons zu vWF ist sowohl für die Wirksamkeit als auch für das immunogene Potential eines Produktes von Bedeutung. Wie unter 2.1.2.1 ausgeführt, entfaltet Faktor VIII seine Wirkung nach Komplexbildung mit vWF. Die Affinität zu vWF ist darüber hinaus ein Maß für die Geschwindigkeit, mit der Faktor VIII nach der Infusion an seinen natürlichen Stabilisator vWF gebunden wird. Je schneller diese Bindung erfolgt, desto kürzer ist der freie, ungebundene Faktor VIII im zirkulierenden Blut vorhanden und mit allen seinen Antikörper-bindenden Epitopen exponiert. Deshalb könnte eine höhere Affinität zu vWF mit einem geringeren immunogenen Potential verbunden sein [55].

In In-vitro-Experimenten konnte gezeigt werden, dass Simoctocog alfa (Nuwiq[®]) eine höhere Bindungsaffinität zu vWF zeigt als die Wirkstoffe der Präparate Advate[®], Kogenate[®] und ReFacto[®] [55].

2.1.2.2.1.4 Fazit

Simoctocog alfa ist ein modernes Faktor-VIII-Präparat mit innovativen Ansätzen, um den existierenden therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet A zu decken.

Eine Grundlage dafür ist die rekombinante Herstellung, die kombiniert mit effektiven Schritten der Virusinaktivierung/-entfernung eine maximale Sicherheit in Bezug auf die Übertragung von Pathogenen gewährleistet.

Die Herstellung in einer humanen Zelllinie führt darüber hinaus zu einem Produkt mit einem geringen immunogenen Potential bei hoher Affinität zu vWF durch:

- ausschließlich humane Glykosylierungen¹ und
- vollständige Sulfatierung.

¹ Dadurch, dass die PTMs durch eine humane Zelllinie vorgenommen werden, werden für humane Proteine atypische Glykosylierungen wie die Sialinsäure N-Glycolylneuraminsäure (Neu5Gc) oder terminales Gal α 1-3Gal β 1-4GlcNAc-R (α -Gal) vermieden.

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 Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.“ [1]	nein	22.07.2014	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

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

Den Angaben in Tabelle 2-4 liegt die Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels Simoctocog alfa (Nuwiq®) [1] sowie die Angaben über die Zulassungsentscheidung durch die Europäische Kommission zugrunde [58].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die Angaben in Modul 2 beruhen maßgeblich auf den Fachinformationen von Simoctocog alfa und allen anderen im Anwendungsgebiet A zugelassenen Präparaten. Ergänzend wurden medizinische Fachbücher und Publikationen über den Wirkstoff des zu bewertenden Arzneimittels als Informationsquellen herangezogen.

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. Octapharma (2014): Simoctocog alfa, ANHANG I; ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS.
2. Hoyer L. W. (1981): The factor VIII complex: structure and function. *Blood*; 58(1):1-13.
3. Franchini M., Mannucci P. M. (2012): Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet journal of rare diseases*; 7:24.
4. World Federation of Hemophilia (2012): Guidelines for the management of hemophilia. [Zugriff: 24.03.2014]. URL: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>.
5. Iorio A., Marchesini E., Marcucci M., Stobart K., Chan A. K. (2011): Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *The Cochrane database of systematic reviews*; (9):CD003429.
6. MEDA Pharma (2005): Cyklokapron 500 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 10/2013 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

7. Takeda (2005): Pamba; Fachinformation. Stand: 11/2012 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Ferring (2008): Minirin parenteral; Fachinformation. Stand: 12/2013 [Zugriff: 21.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Ferring (2011): OCTOSTIM Dosierspray 1,5 mg/ml; Fachinformation. Stand: 01/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Baxter (2005): FEIBA NF 500 E/1000E; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 21.03.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Novo Nordisk (1996): NovoSeven 1mg/2mg/5mg/8mg; Fachinformation. Stand: 12/2013 [Zugriff: 25.04.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Severin K., Spannagl M. (2009): Hämostasestörungen In: Böhm MH, M., Schmiegel, W. (begründet von Classen; Diehl; Kochsiek): Innere Medizin. München: Urban&Fischer; 552 - 70.
13. von Heymann C, Volk T, Spies C, Ziemer S, Janssen D, Koscielny J (2010): Therapie massiver Blutungen mit rekombinantem Faktor VIIa in der Abdominal-und Gefäßchirurgie bei Erwachsenen. Anästh Intensivmed 51:20-9.
14. Baxter (1993): Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000; Fachinformation. Stand: 07/2012 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Baxter (Keine Angabe): Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 250; Fachinformation. Stand: 04/2009 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Baxter (Keine Angabe): Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 500; Fachinformation. Stand: 04/2009 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Pfizer (1999): ReFacto AF® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 10/2012 [Zugriff: 26.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Pfizer (1999): 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; Fachinformation. Stand: 11/2013 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 1000 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 500 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 2000 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 3000 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. CSL_Behring (2000): Helixate® NexGen 250 I.E.; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

27. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02/2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Baxter (2004): ADVATE; Fachinformation. Stand: 12/2013 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Novo Nordisk (2013): NovoEight; Fachinformation. Stand: 11/2013 [Zugriff: 02.04.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. CSL_Behring (1982): Haemate® P 250/500/1000; Fachinformation. Stand: 01/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Baxter (1998): IMMUNATE STIM plus 250 I.E./500 I.E./1000 I.E. Immuno; Fachinformation. Stand: 07/2012 [Zugriff: 26.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Biotest (1991): Haemoctin® SDH 250/500/1000; Fachinformation. Stand: 04/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. intersero (1991): Faktor VIII SDH Intersero; Fachinformation. Stand: 06/2013 [Zugriff: 26.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. CSL_Behring (1998): Beriate® 250/500/1000/2000; Fachinformation. Stand: 05/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
36. Octapharma (1998): OCTANATE 250/500/1000; Fachinformation. Stand: 01/2013 [Zugriff: 26.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Grifols (1999): Fanhdi® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./1500 I.E.; Fachinformation. Stand: 11/2011 [Zugriff: 26.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Octapharma (2005): Wilate 450/900; Fachinformation. Stand: 11/2010 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Octapharma (2011): Wilate 500/1000; Fachinformation. Stand: 11/2011 [Zugriff: 21.05.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Nordic_Pharma (2012): Optivate® 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E.; Fachinformation. Stand: 06/2012 [Zugriff: 26.02.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. CSL_Behring (2013): Voncento 250 I.E./600 I.E.; Fachinformation. Stand: 04/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. CSL_Behring (2013): Voncento 500 I.E./1200 I.E.; Fachinformation. Stand: 04/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
43. CSL_Behring (2013): Voncento 1000 I.E./2400 I.E.; Fachinformation. Stand: 04/2014 [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Keeling D., Tait C., Makris M. (2008): Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 14(4):671-84.
45. Matino D., Lillicrap D., Astermark J., Dolan G., Kessler C., Lambert T., et al. (2013): Switching clotting factor concentrates: considerations in estimating the risk of immunogenicity. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 20(2):200-6.
46. Franchini M., Tagliaferri A., Mengoli C., Cruciani M. (2012): Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with

- plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*; 81(1):82-93.
47. United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation (UKHCDO) (2003): Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 9(1):1-23.
 48. Batlle J., Villar A., Liras A., Alonso C., Altisent C., Brito D., et al. (2008): Consensus opinion for the selection and use of therapeutic products for the treatment of haemophilia in Spain. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis*; 19(5):333-40.
 49. Association of Haemophilia Clinic Directors of Canada (AHCDC) (1995): Hemophilia and von Willebrand's disease: 2. Management. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*; 153(2):147-57.
 50. Haemophilia Foundation Australia (HFA) (2000): Guidelines on therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary coagulation disorders in Australia. [Zugriff: 31.03.2014]. URL: <http://www.ahcdo.org.au/sitebuilder/publications/knowledge/asset/files/6/guidelinesmarch00.pdf>.
 51. Iorio A., Puccetti P., Makris M. (2012): Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in hemophilia A. *Blood*; 120(4):720-7.
 52. Wight J., Paisley S. (2003): The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*; 9(4):418-35.
 53. Xi M., Makris M., Marcucci M., Santagostino E., Mannucci P. M., Iorio A. (2013): Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*; 11(9):1655-62.
 54. Gouw S. C., van der Bom J. G., Ljung R., Escuriola C., Cid A. R., Claeysens-Donadel S., et al. (2013): Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *The New England journal of medicine*; 368(3):231-9.
 55. Sandberg H., Kannicht C., Stenlund P., Dadaian M., Oswaldsson U., Cordula C., et al. (2012): Functional characteristics of the novel, human-derived recombinant FVIII protein product, human-cl rhFVIII. *Thrombosis research*; 130(5):808-17.
 56. Kannicht C., Ramstrom M., Kohla G., Tiemeyer M., Casademunt E., Walter O., et al. (2013): Characterisation of the post-translational modifications of a novel, human cell line-derived recombinant human factor VIII. *Thrombosis research*; 131(1):78-88.
 57. Casademunt E., Martinelle K., Jernberg M., Winge S., Tiemeyer M., Biesert L., et al. (2012): The first recombinant human coagulation factor VIII of human origin: human cell line and manufacturing characteristics. *European journal of haematology*; 89(2):165-76.
 58. Europäische Kommission (2014): Community register of medicinal products for human use; Product information, Nuwiq. [Zugriff: 22.08.2014]. URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h936.htm#EndOfPage>.