

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Marstacimab (Hympavzi®)

Pfizer Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.01.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Kaskadenmodell der Blutgerinnung	7
Abbildung 2-2: Regulation der Blutgerinnung durch TFPI (A) und Isoformen von TFPI (B).....	9
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Marstacimab (eigene Darstellung).....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EHL	Verlängerte Halbwertszeit (Extended Half-Life)
EU	Europäische Union
FIIa	Thrombin
FV	aktivierter Blutgerinnungsfaktor V, aktivierter Faktor V
FVa	Blutgerinnungsfaktor Va, Faktor Va, aktivierter FV
FVII	Blutgerinnungsfaktor VII, Faktor VII
FVIIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor VII, aktivierter Faktor VII
FVIII	Blutgerinnungsfaktor VIII, Faktor VIII
FVIIIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor VIIIa, aktivierter Faktor VIII
FIX	Blutgerinnungsfaktor IX, Faktor IX
FIXa	Blutgerinnungsfaktor IXa, Faktor IXa, aktivierter FIX
FX	Blutgerinnungsfaktor X, Faktor X
FXa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor X, aktivierter Faktor X
FXI	Blutgerinnungsfaktor XI, Faktor XI
FXIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor XI, aktivierter Faktor XI
FXII	Blutgerinnungsfaktor XII, Faktor XII
FXIIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor XII, aktivierter Faktor XII
FXIII	Blutgerinnungsfaktor XIII, Faktor XIII
FXIIIa	aktivierter Blutgerinnungsfaktor XIII, aktivierter Faktor XIII
IgG	Immunglobulin G
IgG1-Lambda	Immunglobulin G1-Lambda (Immunoglobulin gamma-1 with lambda light chains)
K	Kunitz
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SHL	Standard-Halbwertszeit (Standard Half-Life)
TF	Tissue Factor
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor

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:	Marstacimab
Handelsname:	Hympavzi®
ATC-Code:	B02BX11
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19281214	EU/1/24/1874/002	150 mg	1 Fertigpen
-	EU/1/24/1874/001	150 mg	1 Fertigspritze

EU: Europäische Union; PZN: Pharmazentralnummer

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Marstacimab wird angewendet für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit:

- schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor VIII-Inhibitoren
- schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor IX-Inhibitoren (1).

Die Hämophilie ist eine X-gonosomal rezessiv vererbte Blutgerinnungsstörung, die durch einen Mangel an Gerinnungsfaktoren verursacht wird (2). Die bekanntesten Formen sind die Hämophilie A und B. Bei der Hämophilie A resultiert der Mangel aus einer pathogenen Variation des Blutgerinnungsfaktor VIII (FVIII)-Gens F8, bei der Hämophilie B aus einer pathogenen Variation des Blutgerinnungsfaktor IX (FIX)-Gens F9 (2, 3). Durch die X-gonosomal rezessive Vererbung der Gerinnungsstörung betrifft die Erkrankung fast ausschließlich Männer¹, wohingegen weibliche Träger der Mutation meist asymptomatisch bleiben oder einen milden Verlauf zeigen (2). In der Mehrheit der Fälle wird die Hämophilie vererbt, jedoch kann in ca. 30 % der Fälle die Hämophilie eine Folge einer Spontanmutation in der Keimbahn sein ohne familiäre Vorgeschichte (3, 4).

Normalerweise folgt der Mechanismus der Blutgerinnung einer Kaskade von Ereignissen die zur Hämostase – dem Stillstand einer Blutung – führen. Bei Hämophilie-Patienten ist diese Kaskade gestört. Patienten mit einer schweren Hämophilie A bzw. B weisen beispielsweise eine Blutgerinnungsfaktor VIII (Faktor VIII, FVIII)- bzw. Blutgerinnungsfaktor IX (Faktor IX, FIX)-Restaktivität von < 1 % des Normalwertes auf, wodurch ein besonders hohes

¹ Da von einer Hämophilie-Erkrankung fast ausschließlich Männer betroffen sind, wird in dem vorliegenden Dossier bei personenbezogenen Begriffen primär die maskuline Form verwendet. Dies soll nicht als Wertung verstanden werden; grundsätzlich ist im Sinne der Gleichbehandlung eine genderneutrale bzw. gendersensible Schreibweise zu bevorzugen.

Blutungsrisiko besteht und es zu spontanen Blutungen kommen kann (2, 3). Die klassische Kaskade der Blutgerinnung setzt sich aus einem intrinsischen, einem extrinsischen Gerinnungsweg und einer gemeinsamen Endstrecke zusammen (siehe Abbildung 2-1).

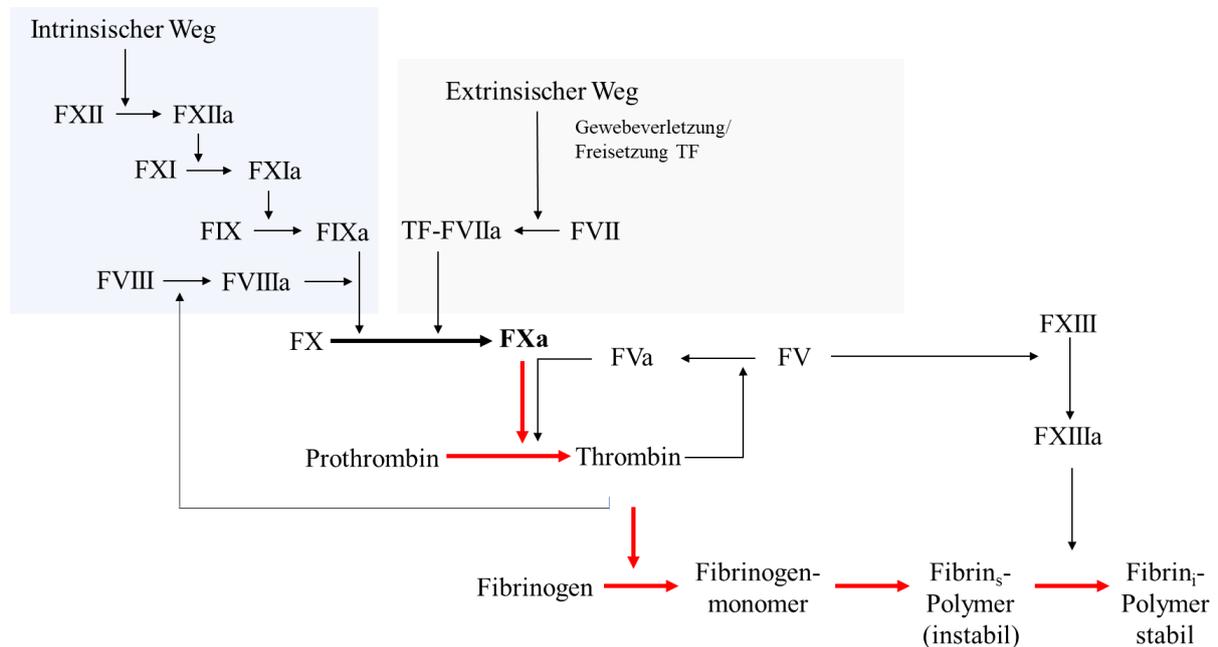


Abbildung 2-1: Kaskadenmodell der Blutgerinnung

FV: Faktor V; FVa: aktivierter Faktor V; FVII: Faktor VII; FVIIa: aktivierter Faktor VII; FVIII: Faktor VIII; FVIIIa: aktivierter Faktor VIII; FIX: Faktor IX; FIXa: aktivierter Faktor IX; FX: Faktor X; FXa: aktivierter Faktor X; FXI: Faktor XI; FXIa: aktivierter Faktor XI; FXII: Faktor XII; FXIIa: aktivierter Faktor XII; FXIII: Faktor XIII; FXIIIa: aktivierter Faktor XIII; TF: *Tissue Factor*

Quelle: Adaptiert nach (5)

Nach einer Endothelschädigung wird der intrinsische Weg durch freiliegendes endotheliales Kollagen aktiviert, der extrinsische Weg durch den *Tissue Factor* (TF), der von Endothelzellen nach der Gewebsverletzung freigesetzt wird (6). Der intrinsische Weg führt über mehrere Zwischenschritte zur Aktivierung von Blutgerinnungsfaktor IX (Faktor IX, FIX), einer Serinprotease, die gemeinsam mit dem Kofaktor VIII einen Tenasekomplex bildet, durch den der Blutgerinnungsfaktor X (Faktor X, FX) aktiviert wird, der wiederum die Bildung großer Mengen Thrombin (FIIa) induziert (7, 8). Der extrinsische Weg führt über die Ausschüttung von TF und Aktivierung von Blutgerinnungsfaktor VII (Faktor VII, FVII) ebenfalls zur Aktivierung von FX (9-11).

Mit der Aktivierung von FX laufen beide Gerinnungswege, der intrinsische und der extrinsische, zu einem gemeinsamen Weg zusammen und führen zur Bildung von Thrombin und einer anschließenden Umwandlung des löslichen Plasmaproteins Fibrinogen in ein unlösliches Fibrinnetz. Zusammen mit Thrombozyten führt dies dazu, dass die verletzte Gefäßwand verschlossen und die Blutung gestillt wird (12-14).

Obwohl das klassische Kaskadenmodell zwei getrennte Wege der Blutgerinnung vorschlägt, weiß man heute, dass im intrinsischen Weg FVIII und FIX von zentraler Bedeutung für die Ausbildung des Fibrinnetzes und somit essenziell für die Blutstillung sind. Der relativ schnelle extrinsische Aktivierungsweg spielt aber ebenfalls eine wichtige Rolle und wird nach Aktivierung von FX zu FXa (aktivierter Blutgerinnungsfaktor X, aktivierter Faktor X) über einen negativen Feedback-Loop reguliert. So muss die über den extrinsischen Weg induzierte Aktivierung von FX zu FXa weiter durch die Aktivierung von FIX und FVIII verstärkt werden, damit die Gerinnungskaskade zu Ende geführt werden kann. Ein Mangel an FVIII oder FIX führt zu erhöhten Blutungen, da die Thrombinbildung und die damit einhergehende Fibrinumwandlung verzögert wird und kein stabiles Fibrinnetz ausgebildet werden kann (15).

Die derzeitigen Therapien zur Behandlung einer schweren Hämophilie basieren auf der intravenösen Verabreichung eines FVIII- bzw. FIX-Ersatzprodukts, um eine FVIII-/FIX-Aktivität von mindestens 3-5 % zu erreichen und damit vor den meisten spontanen Blutungsepisoden zu schützen (16). Hierfür werden sowohl Konzentrate mit Standard-Halbwertszeit (*Standard Half-Life*, SHL), als auch solche mit verlängerter Halbwertszeit (*Extended Half-Life*, EHL) eingesetzt. Für die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A sind außerdem der neu auf den Markt gekommene langwirksame Faktor VIII Efanesoctocog alfa (Produktname: Altuvoct®) (17) und der bispezifische Antikörper Emicizumab (Produktname: Hemlibra®) für alle Altersgruppen zugelassen (18). Für die Behandlung von schwerer Hämophilie A bei erwachsenen Patienten ohne FVIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus (AAV) Serotyp 5 ist das Gentherapeutikum Valoctocogen Roxaparvovec (Produktname: Roctavian®) zugelassen (19). Für bestimmte erwachsene Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B kann die Gentherapie Etranacogen Dezaparvovec (Produktname: Hemgenix®) eingesetzt werden (20).

Rolle des *Tissue Factor Pathway Inhibitor* (TFPI)

Um eine übermäßige Blutgerinnung, allgemein als Thrombose bekannt, zu verhindern, erfolgt auf jeder Ebene der Kaskade eine Regulierung des Gerinnungsprozesses. Dieser Prozess kann sowohl enzymatisch, z. B. durch Antithrombin, als auch durch Modulation der Aktivität der Kofaktoren geschehen. Ein wichtiger regulatorischer Mechanismus läuft über den TFPI, einen Serinproteaseinhibitor des Kunitz (K)-Typs, der einer von mehreren negativen Regulatoren der Blutgerinnung ist (12, 21). TFPI wirkt innerhalb des extrinsischen Weges als primärer Inhibitor des Komplexes aus TF und seinem Liganden, dem aktivierten Blutgerinnungsfaktor VIIa (FVIIa) (12, 14). Durch die Bindung von TFPI an das aktive Zentrum von FVIIa hemmt TFPI indirekt auch die Aktivierung von FX zu FXa (13, 21, 22), welche ein wesentlicher Schritt bei der Bildung von FIIa und der anschließenden Umwandlung von Fibrinogen in unlösliches Fibrin ist (12-14). TFPI blockiert somit die Einleitung der Gerinnung in den frühen Phasen der Thrombinbildung (23) (siehe Abbildung 2-2 A). TFPI liegt in zwei Isoformen vor – TFPI α und TFPI β –, die durch alternatives Spleißen während der Transkription entstehen. Die TFPI α -Isoform wird in freier Form in Blutplättchen exprimiert, während die TFPI β -Isoform fest gebunden an der Oberfläche des Endothels vorkommt (24). Beide Isoformen unterscheiden sich

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

vor allem in ihren K-Typ-Domänen (TFPI α : K1, K2 und K3; TFPI β : K1 und K2) und weisen verschiedene Funktionen bei der Blutgerinnung auf (21, 25, 26) (siehe Abbildung 2-2 B).

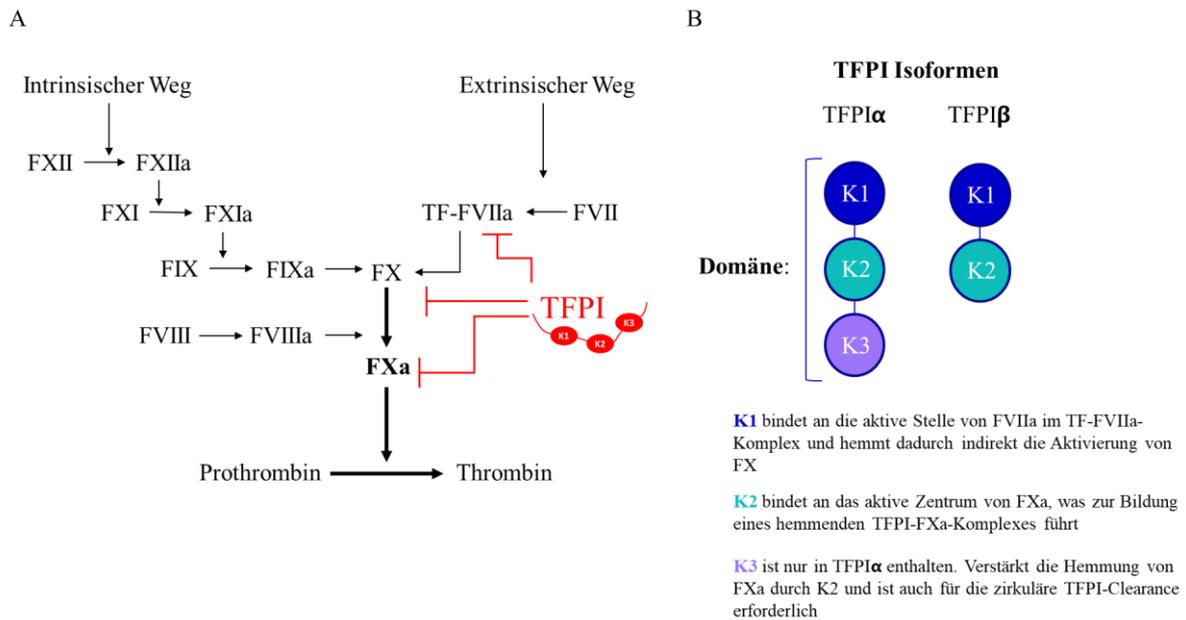


Abbildung 2-2: Regulation der Blutgerinnung durch TFPI (A) und Isoformen von TFPI (B)

FVII: Faktor VII; FVIIa: aktivierter Faktor VII; FVIII: Faktor VIII; FVIIIa: aktivierter Faktor VIII; FIX: Faktor IX; FIXa: aktivierter Faktor IX; FX: Faktor X; FXa: aktivierter Faktor Xa; FXI: Faktor XI; FXIa: aktivierter Faktor XI; FXII: Faktor XII; FXIIa: aktivierter Faktor XII K: Kunitz; TF: *Tissue Factor* TFPI: *Tissue Factor Pathway Inhibitor*

Quelle: Adaptiert nach (12-14, 22) (A) und nach (21, 22, 27-29) (B)

Wirkmechanismus von Marstacimab

Marstacimab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (Immunglobulin G1-Lambda [Immunglobulin gamma-1 with lambda light chains, IgG1-Lambda], der gegen die Kunitz 2 (K2)-Domäne (siehe Abbildung 2-2) des TFPI, die sowohl in TFPI α als auch in TFPI β vorhanden ist, gerichtet ist (siehe Abbildung 2-3).

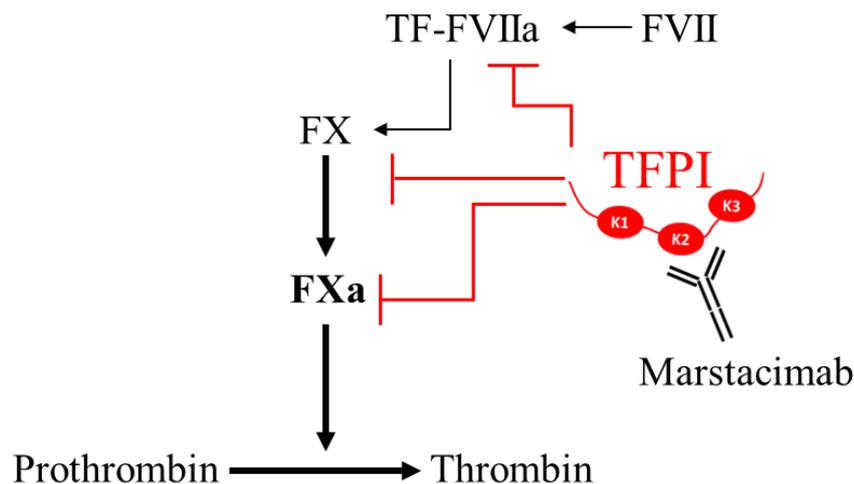


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Marstacimab (eigene Darstellung)

FVII: Faktor VII; FVIIa: aktivierter Faktor VII; FX: Faktor X; FXa: aktivierter Faktor Xa; TF: *Tissue Factor*; TFPI: *Tissue Factor Pathway Inhibitor*

Durch die Hemmung von TFPI durch Marstacimab könnten die gerinnungsfördernden FXa- und FVIIa-TF-Aktivitäten erhöht und damit die Gerinnung bei Patienten mit Hämophilie verbessert werden. Aktuell wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Hemmung von TFPI an der K2-Domäne hinsichtlich der Erhöhung der Gerinnungsaktivität bei Hämophilie in klinischen Studien untersucht.

Marstacimab wird subkutan verabreicht. Die Verfügbarkeit von subkutanen Behandlungsoptionen kann möglicherweise die Verordnungs- und Adhärenzraten verbessern (30), die Verabreichungskosten senken (30) und den Patientenpräferenzen besser entsprechen (31). Im Gegensatz dazu kann die intravenöse Verabreichung ein Hindernis für die Anwendung der Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie darstellen; zu den Hinderungsgründen gehören die Anzahl/ Dauer der Infusionen und das Legen des venösen Zugangs, vor allem bei Kindern und älteren Patienten (30).

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].

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 ^a
Hympavzi wird angewendet für die Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit: <ul style="list-style-type: none"> schwerer Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor VIII-Inhibitoren 	nein	18.11.2024	A
Hympavzi wird angewendet zur Routineprophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit: <ul style="list-style-type: none"> schwerer Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel, FIX < 1 %) ohne Faktor IX-Inhibitoren 	nein	18.11.2014	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. FVIII: Faktor VIII; FIX: Faktor IX Quelle: (1, 32)			

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

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Fachinformation von Marstacimab zugrunde (1).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
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 Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Wirkmechanismus von Marstacimab und zu den administrativen Informationen wurde auf die Fachinformation von Marstacimab sowie ausgewählte Primär- und Sekundärliteratur zurückgegriffen (siehe Referenzliste in Abschnitt 2.4).

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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Hymfavzi® (Marstacimab) Stand: November. 2024.
2. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, et al. Haemophilia. Nature Reviews Disease Primers. 2021;7(1):45.
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2020;26:1-158.
4. Mannucci PM, Tuddenham EGD. The Hemophilias — From Royal Genes to Gene Therapy. New England Journal of Medicine. 2001;344(23):1773-9.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

5. Volk T, Rosenthal C, von Heymann C. Anästhesiologie - Kapitel 10.1 Gerinnungsphysiologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 2009. Verfügbar unter: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-001-2165>. [Zugriff am: 15.11.2024]
6. Chaudhry R US, Babiker HM. Physiology, Coagulation Pathways. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
7. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall Sequence For Intrinsic Blood Clotting. Science. 1964;145(3638):1310-2.
8. Macfarlane RG. An Enzyme Cascade in The Blood Clotting Mechanism, And Its Function as a Biochemical Amplifier. Nature. 1964;202:498-9.
9. Dahlbäck B. Blood coagulation. The Lancet. 2000;355(9215):1627-32.
10. Kirchhofer D, Nemerson Y. Initiation of blood coagulation: the tissue factor/factor VIIa complex. Current Opinion in Biotechnology. 1996;7(4):386-91.
11. Mackman N. Role of Tissue Factor in Hemostasis, Thrombosis, and Vascular Development. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2004;24(6):1015-22.
12. Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2015;50(4):326-36.
13. Lwaleed BA, Bass PS. Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease. J Pathol. 2006;208(3):327-39.
14. Ragni MV. Novel alternate hemostatic agents for patients with inhibitors: beyond bypass therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017;2017(1):605-9.
15. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. The Lancet. 2003;361(9371):1801-9.
16. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle. 2020. Verfügbar unter: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf. [Zugriff am: 15.11.2024]
17. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation ALTUVOCT (Efanesoctocog alfa) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der information: Juni 2024.
18. Roche Registration GmbH. Fachinformation Hemlibra®. Stand: Februar 2024.
19. BioMarin International Ltd. Fachinformation ROCTAVIAN 2×10^{13} Vektorgenome/ml Infusionslösung. Stand: Juli 2024.
20. CSL Behring GmbH. Fachinformation Hemgenix®(Etranacogen dezaparvovec) 1×10^{13} Genomkopien/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2024.
21. Cardinal M, Kantaridis C, Zhu T, Sun P, Pittman DD, Murphy JE, et al. A first-in-human study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-06741086, an anti-tissue factor pathway inhibitor mAb, in healthy volunteers. J Thromb Haemost. 2018;16(9):1722-31.
22. Maroney SA, Mast AE. New insights into the biology of tissue factor pathway inhibitor. J Thromb Haemost. 2015;13 Suppl 1(0 1):S200-7.
23. Chowdary P. Anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) therapy: a novel approach to the treatment of haemophilia. International Journal of Hematology. 2020;111(1):42-50.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

24. Mast AE. Tissue Factor Pathway Inhibitor: Multiple Anticoagulant Activities for a Single Protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(1):9-14.
25. Parng C, Singh P, Pittman DD, Wright K, Leary B, Patel-Hett S, et al. Translational Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Characterization and Target-Mediated Drug Disposition Modeling of an Anti-Tissue Factor Pathway Inhibitor Antibody, PF-06741086. *J Pharm Sci.* 2018;107(7):1995-2004.
26. Wood JP, Ellery PER, Maroney SA, Mast AE. Biology of tissue factor pathway inhibitor. *Blood.* 2014;123(19):2934-43.
27. Chowdary P. Inhibition of Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as a Treatment for Haemophilia: Rationale with Focus on Concizumab. *Drugs.* 2018;78(9):881-90.
28. Peterson JA, Maroney SA, Mast AE. Targeting TFPI for hemophilia treatment. *Thromb Res.* 2016;141 Suppl 2(Suppl 2):S28-30.
29. Peyvandi F, Garagiola I, Seregini S. Future of coagulation factor replacement therapy. *J Thromb Haemost.* 2013;11 Suppl 1:84-98.
30. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:1677-86.
31. Collins DS, Kourtis LC, Thyagarajapuram NR, Sirkar R, Kapur S, Harrison MW, et al. Optimizing the Bioavailability of Subcutaneously Administered Biotherapeutics Through Mechanochemical Drivers. *Pharm Res.* 2017;34(10):2000-11.
32. Pfizer Europe MA EEIG. EPAR-Produktinformation Hymavzi® (Marstacimab) Stand: 19. November 2024.