



## **Empfehlung zur Bestimmung der Aktivität von Altuvoct® (Efanesoctocog alfa)**

**29.01.2026**

### **Einleitung**

Die auf Seite 2 dieses Dokuments dargelegte Empfehlung der STAEKOLA zur Bestimmung der Aktivität von Altuvoct® (Efanesoctocog alfa) in Postinfusionsproben stützt sich auf die Zusammenfassung der Ergebnisse von gespiktem Probenmaterial der folgenden drei Feldstudien:

- #1) Pipe et al. Haemophilia. 2024; 30: 214-223.
- #2) Reilly-Stitt et al. Haemophilia. 2025 Dec 10. doi: 10.1111/hae.70173.
- #3) Laborvergleich Altuvoct® 2024 (STAEKOLA)

als auch innerhalb der STAEKOLA verfügbarer Ergebnisse der Analyse von Postinfusionsproben.

Somit wird die initial von der STAEKOLA vorgelegte, vorläufige Empfehlung, die auf den von Pipe et al. in (Haemophilia 2024) veröffentlichten Daten beruhte, entsprechend der neu hinzugekommenen Erkenntnisse erweitert bzw. angepasst.

Eine Zusammenfassung und Interpretation der Daten, auf denen diese aktuelle Empfehlung basiert, findet sich im Anhang dieses Dokuments, ab Seite 3.



### **Aktuelle Empfehlung der STA EKOLA zur Bestimmung von Altuvoct® in Postinfusionsproben**

Seitens der STA EKOLA können aktuell folgende Empfehlungen zur Bestimmung von Altuvoct® (Efanesoctocog alfa) in Postinfusionsproben ausgesprochen werden.

### **Verwendung von Einstufentesten (OSA)**

Folgende aPTT-Reagenzien sollten zur Bestimmung eingesetzt werden, wobei eine potentielle Überschätzung im niedrigen Aktivitätsbereich (<20 IU/dL) um den Faktor 1,4 bis 1,6 möglich ist:

- Actin FSL (in klinischen Studien und zum Potency-Labeling von Altuvoct® verwendet)
- Pathromtin SL
- CK Prest

Die Anwendung (aktivitätsabhängiger) Korrekturfaktoren kann für die folgenden aPTT-Reagenzien / OSA in Betracht gezogen werden:

- SynthASil (Messwert x 1,5 bei gemessenen Aktivitäten  $\geq 12$  IU/dL)
- Roche FVIII (Messwert x 0,56 über alle Aktivitätsbereich hinweg)

Zudem erscheint in eine parallele, sich ergänzende Testung mit SynthASil- und SynthAFax-basierten OSA alle Aktivitätsbereich adäquat abdecken zu können (SynthASil: korrekt bei  $\leq$  gemessenen 10 IU/dL, SynthAFax: korrekt bei gemessenen  $\geq 25$  IU/dL).

### **Verwendung von chromogenen Testverfahren (CSA)**

Mit chromogenen Testverfahren wird die Aktivität von FVIII überschätzt. Bei der Bestimmung von Talspiegeln (3,5-7 Tage nach Infusion) fällt diese mit ca. (Messwert x 1,3) gering aus. Daher kann im klinischen Alltag, z. B. bei Patienten unter Emicizumab, eine chromogene Messung verwendet werden. Bei der Bestimmung von Spitzenspiegeln liegt der Faktor jedoch bei ca. 1,9. Die Verwendung chromogener Methoden wird daher bei solchen Proben nicht empfohlen.

Die Verwendung des vom Hersteller angegebenen, aktivitätsunabhängigen Korrekturfaktors von (Messwert x 0,4) wird nicht empfohlen.

### **Abschließende Bemerkungen**

Es sei darauf hingewiesen, dass sich die vorstehenden Empfehlungen nur auf die Analyse von Proben von Patienten mit schwerer Hämophilie A unter alleiniger Behandlung mit Altuvoct® beziehen (können). Eine produktspezifische Kalibration von FVIII Assay zur Bestimmung von Altuvoct® in Postinfusionsproben ist aktuell in der Diskussion, ein entsprechender (CE/IVD-konformer) Kalibrator steht aber noch nicht zur Verfügung.



## Anhang

**Die nachfolgend zusammengefassten und interpretierten Daten dienen als Grundlage der auf Seite 2 dieses Dokuments dargelegten Empfehlungen.**

### Detaillierte Zusammenfassung der Ergebnisse der durchgeführten Feldstudien

Folgende Feldstudien werden adressiert:

- #1)** Pipe et al. Haemophilia. 2024; 30: 214-223.
- #2)** Reilly-Stitt et al. Haemophilia. 2025 Dec 10. doi: 10.1111/hae.70173.
- #3)** Laborvergleich Altuvoc<sup>®</sup> 2024 (STA EKOLA)

In allen drei Studien wurde mit Altuvoc<sup>®</sup> gespicktes FVIII-Mangelplasma eingesetzt. Auf Basis der rückgemeldeten Ergebnisse und Eckdaten der an der STA EKOLA-Studie teilnehmenden Labore im „GTH-Raum“ soll sich hier auf die nachfolgend aufgeführten Testverfahren zur Bestimmung der FVIII-Aktivität konzentriert werden. Die in Klammern angegebenen Werte zeigen die Anzahl der jeweils teilnehmenden Labore an den drei Feldstudien (#1/#2/#3) an.

#### **Einstufenteste (OSA) (auf Basis von):**

Actin FSL	(7/25/10)
Actin FS	(10/28/9)
Pathromtin SL	(4/20/10)
SynthASil	(15/54/5)
SynthAFax	(1/11/2[1])
aPTT-SP	(2/1/1)
CK Prest	(4/24/1)
Roche FVIII	(0/0/2)

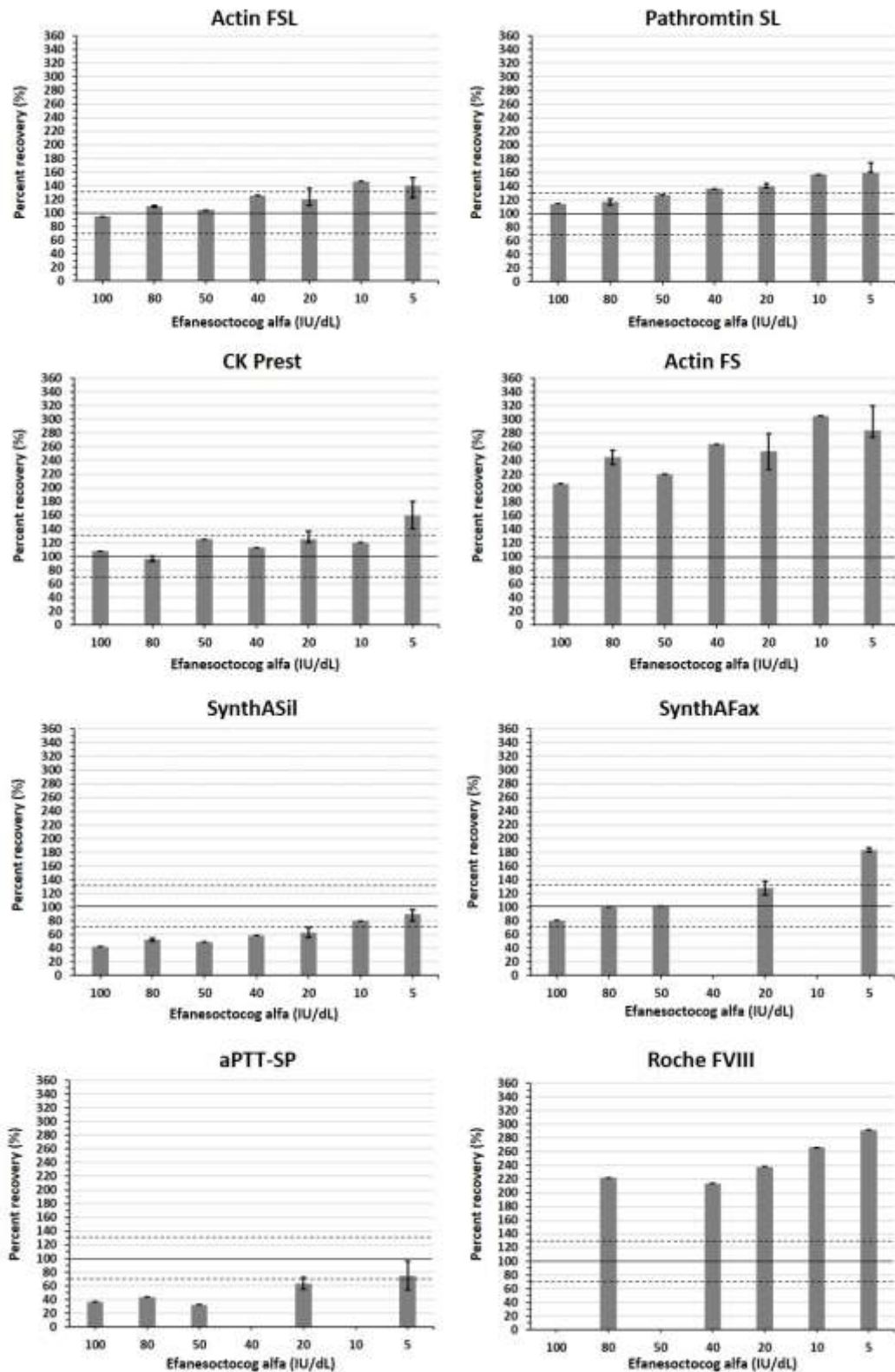
#### **Chromogene Testverfahren (CSA):**

Siemens FVIII CSA	(8/48/10)
BIOPHEN FVIII CSA (Hyphen)	(9/29/6)
Electrachrome FVIII CSA	(0/7/2)
Coamatic FVIII CSA	(8/37/0)

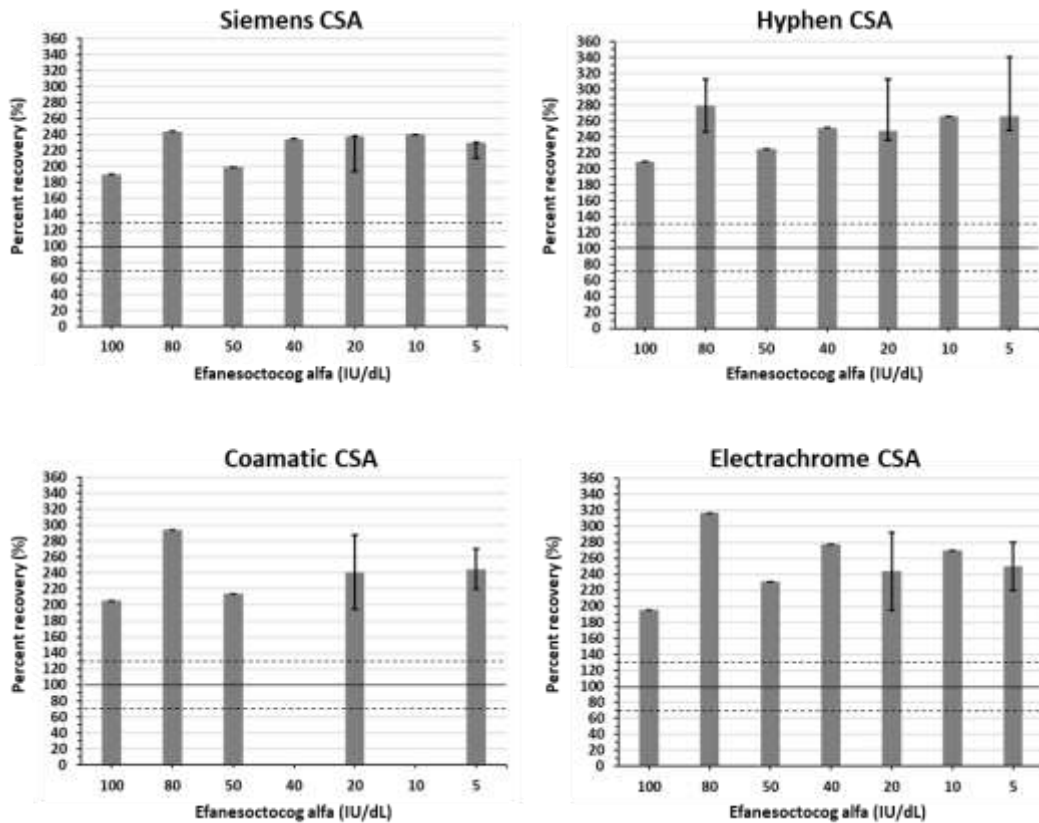
Folgende Altuvoc<sup>®</sup>-Aktivitätsbereiche wurden in den drei Feldstudien jeweils abgedeckt:

- #1)** 80, 20 und 5 IU/dL
- #2)** 100, 50, 20 und 5 IU/dL
- #3)** 80, 40, 20, 10 und 5 IU/dL

In den nachfolgenden Abbildungen 1 und 2 werden die aggregierten Daten der mittels Einstufentest (OSA) bzw. chromogenen Testverfahren (CSA) ermittelten Ergebnisse der mit Altuvoc<sup>®</sup> gespickten Proben der drei Feldstudien als prozentuale Wiederfindung dargestellt.



**Abb. 1.** Zusammenfassung der Ergebnisse (%-Recovery, +/- 30% als willkürlicher Akzeptanzbereich) der Analysen mittels OSA von mit Altuvoc<sup>®</sup> gespickten Proben der drei Feldversuche. Adressierte Aktivitätsbereiche: #1: 80, 20 und 5 IU/dL; #2: 100, 50, 20 und 5 IU/dL; #3: 80, 40, 20, 10 und 5 IU/dL. Gezeigt werden die Mediane der gepoolten Daten der drei Feldversuche, die Fehlerbalken geben den Range an, soweit anwendbar. Fehlende Werte / Angaben sind auf für diese Aktivitätsbereiche nicht vorhandene oder zugrundeliegende, fragwürdige Ergebnisse zurückzuführen.



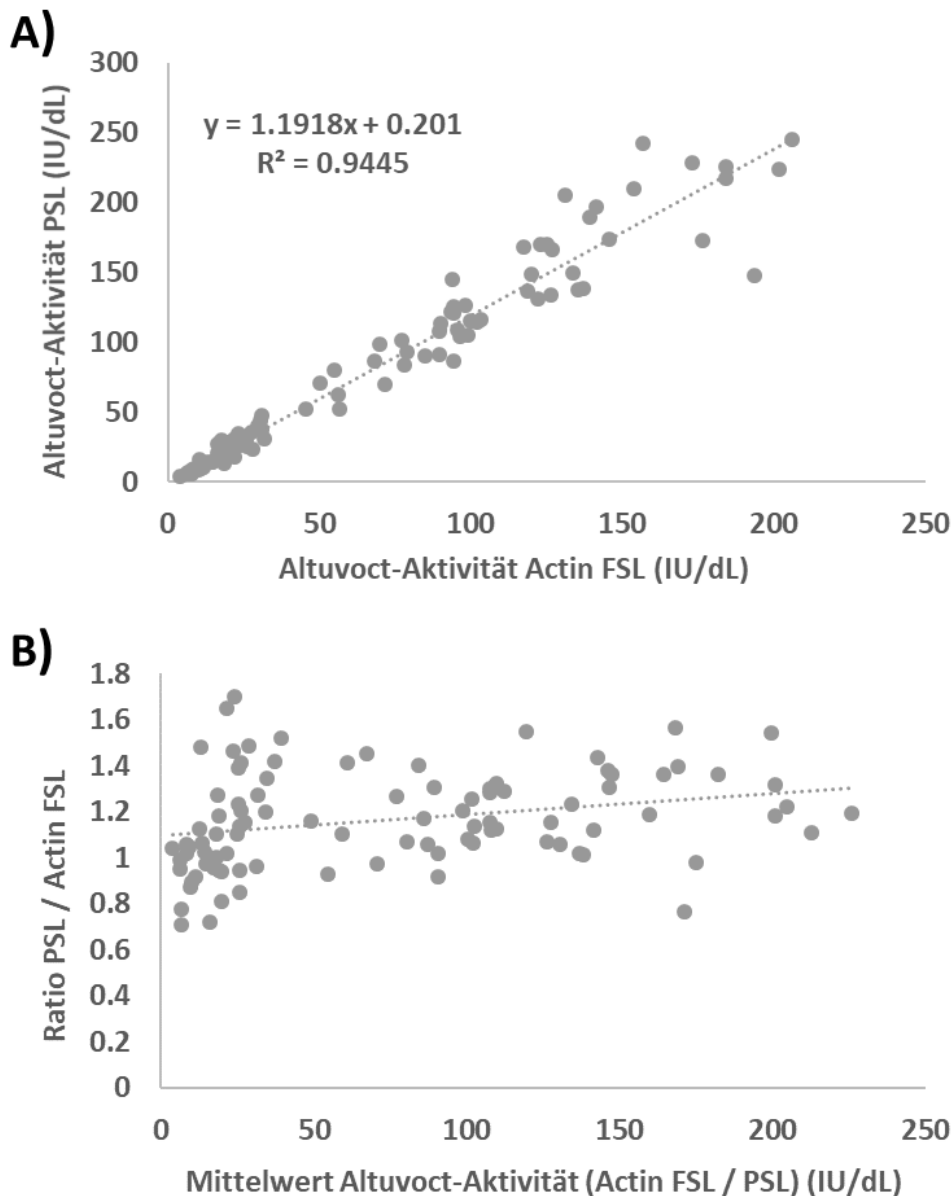
**Abb. 2.** Zusammenfassung der Ergebnisse (%-Recovery, +/- 30% als willkürlicher Akzeptanzbereich) der Analysen mittels CSA von mit Altuvoc<sup>®</sup> gespickten Proben der drei Feldversuche. Adressierte Aktivitätsbereiche: #1: 80, 20 und 5 IU/dL; #2: 100, 50, 20 und 5 IU/dL; #3: 80, 40, 20, 10 und 5 IU/dL. Gezeigt werden die Mediane der gepoolten Daten der drei Feldversuche, die Fehlerbalken geben den Range an, soweit anwendbar. Fehlende Werte / Angaben sind auf für diese Aktivitätsbereiche nicht vorhandene oder zugrundeliegende, fragwürdige Ergebnisse zurückzuführen.

### Bewertung der mittels Einstufen-Testen (OSA) erhobenen Daten

Ein Actin FSL-basierter OSA wurde in den Zulassungsstudien und wird zum Potency-Labeling von Altuvoc<sup>®</sup> eingesetzt. Aus diesem Grund stellt dieser Assay das präferierte Testverfahren zur Analyse von Postinfusionsproben dar. Im Rahmen der Analyse von gespicktem Material zeigte sich in den drei Feldstudien eine Überschätzung im niedrigen Aktivitätsbereich (<20 IU/dL) um den Faktor ~ 1,4. Ein zu Actin FSL vergleichbares Bild zeigte sich für die aPTT-Reagenzien Pathromtin SL (PSL) und CK Prest. Hierbei lagen die mittels PSL erhobenen Werte allerdings etwas höher (10 - 20%) als bei Actin FSL. Die aPTT-Reagenzien SynthASil und SynthAFax erscheinen von ergänzender Natur, dergestalt, dass SynthASil bei gemessenen Werten von ≤10 IU/dL und SynthAFax bei gemessenen Werten von ≥ 25 IU/dL korrekte Ergebnisse zu liefern scheinen. Andererseits zeigte sich in allen drei Feldstudien, unter insgesamt hoher Fallzahl, übereinstimmende Unterbewertungen bei Input-Aktivitäten > 10 IU/ml, so dass, auf Basis der vorliegenden Daten, ein Korrekturfaktor von 1,5 bei gemessenen Werten von ≥ 12 IU/ml anwendbar erscheint.

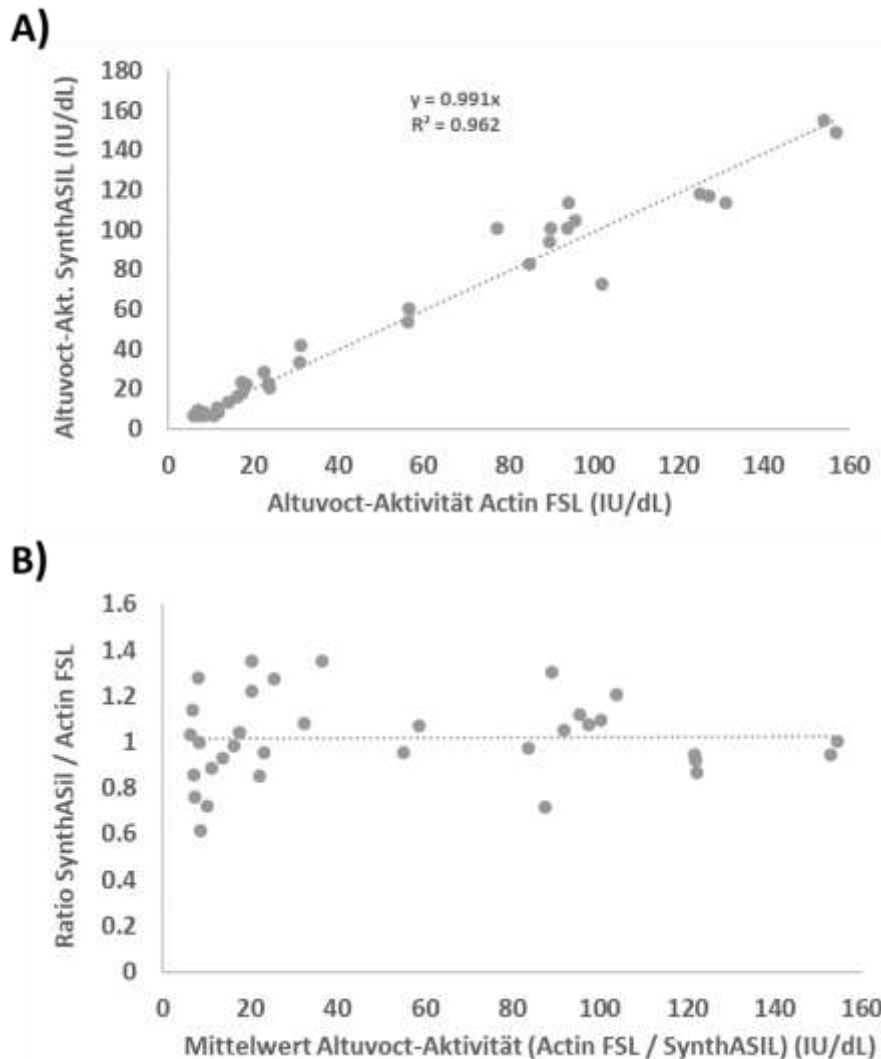
Um eine Übertragbarkeit der vorstehenden, auf gespicktem Probenmaterial basierenden Aussagen auf die Analyse von Postinfusionsproben zu untersuchen, konnte auf zur Verfügung gestellte Daten paralleler Bestimmungen von Postinfusionsproben mit verschiedenen Assays in unterschiedlichen

Laboren zurückgegriffen werden. So konnte, wie in Abb. 3 gezeigt, eine gute Übereinstimmung von mittels Actin FSL und PSL erhobenen Ergebnissen erzielt werden, wobei die mittels PSL erhobenen Werte, im Vergleich zu Actin FSL, im Mittel ca. 20% höher lagen, sich hier aber auch laborspezifische Unterschiede zeigten.



**Abb. 3.** A) Korrelation der Messwerte von Altuvocot® in Postinfusionsproben mittels Actin FSL- und PSL-basierendem OSA. B) Darstellung der Ration PSL/Actin FSL über dem Mittelwert der jeweiligen Datenpunkte. Datenquelle: MVZ Leipzig, Unikliniken Regensburg und Frankfurt a.M.

Auch konnte anhand zur Verfügung stehender Daten der vorgeschlagene Korrekturfaktor von (Messwert x 1,7) bei mittels SynthASil erhobenen Messwerten von  $\geq 12$  IU/dL bei paralleler Analyse zu Actin FSL überprüft werden. Die auf der Folgeseite in Abb. 4 gezeigten Daten zeigen auch hier eine gute Übereinstimmung der ab  $>12$  IU/dL (SynthASil) entsprechend korrigierten Werte.



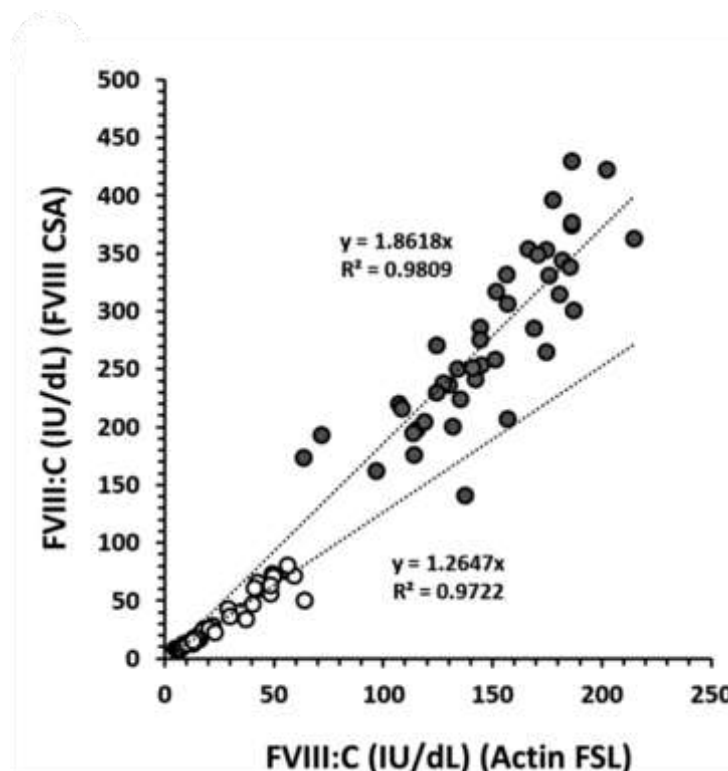
**Abb. 4.** A) Korrelation der (korrigierten) Messwerte von Altuvoc® in Postinfusionsproben mittels Actin FSL- und SynthASil-basierendem OSA. B) Darstellung der Ratio SynthASil (korrigiert) /Actin FSL über dem Mittelwert der jeweiligen (korrigierten) Datenpunkte. Bei einem Messwert  $\geq 12$  IU/dL wurden die mittels SynthASil erhobenen Werte mit 1,5 multipliziert. Datenquellen: MVZ Leipzig, Uniklinikum Frankfurt a.M.

Für den Roche FVIII OSA stehen aktuell lediglich die Daten des STA EKOLA-Laborvergleichs zur Verfügung. Ähnlich wie auch für Actin FS beobachtet, liegen die Messwerte auf der Basis von gespiktem Material bzw. der jeweiligen Input-Aktivitäten (vgl. Abb. 1) um den Faktor 2-3 zu hoch, mit Tendenz einer höheren Überbewertung im niedrigeren Aktivitätsbereich. Setzt man die in Abb. 1 gezeigten Werte relativ zu denen von Actin FSL (Abb. 1), ergibt sich diesbzgl. eine übergeordnete Überbewertung um den Faktor 1,8. Obgleich die aktuelle Datenlage mit  $n=2$  Laboren eher dünn ist, lassen die bisher vorliegenden Ergebnisse vorerst die Anwendung eines generischen Korrekturfaktors von /1,8 ( $\cdot 0,56$ ) unseres Erachtens für eine einschätzende klinische Bewertung als möglich erscheinen.

### Bewertung der mittels chromogenen Testverfahren (CSA) erhobenen Daten

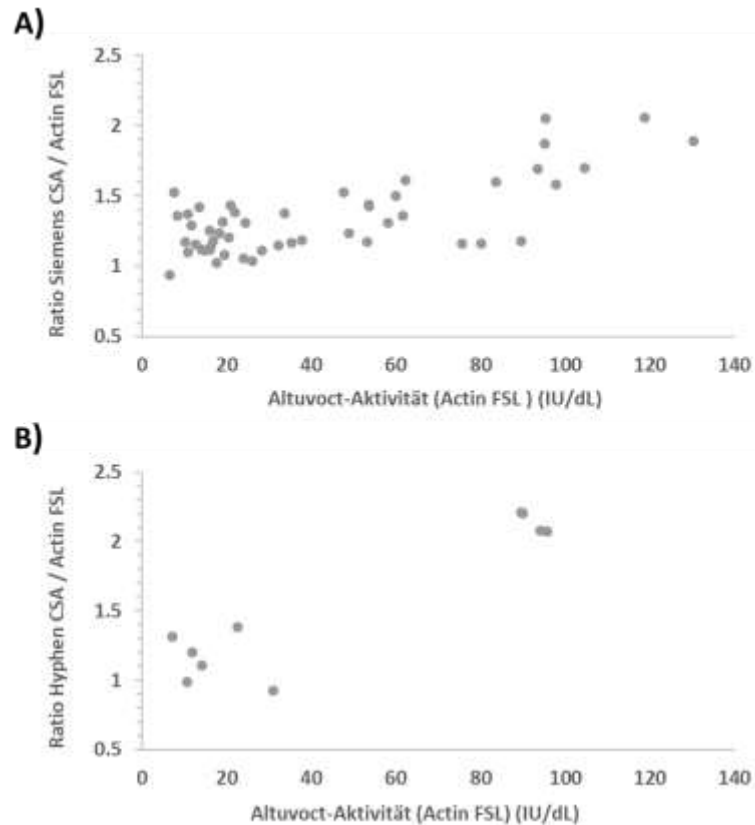
Eine deutliche Überbewertung von Altuvoc<sup>®</sup> in gespiktem Probenmaterial zeigte sich bei Anwendung chromogener Testverfahren. Auf den ersten Blick lassen die in Abbildung 2 gezeigten Daten die in der Fachinformation von Altuvoc<sup>®</sup> beschriebene Empfehlung der aktivitätsunabhängigen Anwendung eines Korrekturfaktors ( $/2,5$  /  $\cdot 0,4$ ) bei Verwendung chromogener Testverfahren als schlüssig erscheinen. Bereits in der vorläufigen Empfehlung der STA EKOLA zur Bestimmung der Aktivität von Altuvoc<sup>®</sup> wurde die Beobachtung geteilt, dass der Siemens CSA im Rahmen der Analyse von Postinfusionsproben bei niedrigeren Aktivitätswerten zu Actin FSL vergleichbare Ergebnisse zeigt, während erst bei höheren Werten die beiden Assays diskrepantere Ergebnisse aufweisen (Siemens CSA > Actin FSL).

In einer retrospektiven Analyse konnte dies nun für die Konstellation Siemens CSA vs. Actin FSL-basierter OSA bestätigt werden. So steht eine durchschnittliche Überbewertung der CSA-Analysen bei Peak-Spiegeln (30 min Post-Altuvoc) um den Faktor 1,9 wesentlich besser vergleichbaren Werten CSA =  $\sim 1,3 \cdot$  OSA) bei Talspiegeln (nach 3,5 bzw. 7 Tagen) gegenüber (Abb. 5) [1].



**Abb. 5.** Lineare Korrelation der Messwerte des Siemens CSA mit denen einer Actin FSL-basierte Bestimmung der Aktivität von Altuvoc<sup>®</sup> in Postinfusionsproben. Die Steigungen verdeutlichen die unterschiedlichen Ratios (CSA/Actin FSL) bei Peak- (30 min Post-Altuvoc<sup>®</sup>, graue Kreise) und Talspiegeln (3,5 oder 7 Tage nach Gabe, hellgraue Kreise). Aus: [1]

Weitere, der STA EKOLA zur Verfügung gestellte Labordaten der Analyse von Postinfusionsproben konnten diesen Trend nochmals für Siemens CSA vs. Actin FSL-basierter OSA, als auch für Hyphen CSA vs. Actin FSL-basierter OSA aufzeigen (Abb. 6).



**Abb. 6.** Ratio der Messwerte des chromogenen Assays / Actin FSL-basierte Bestimmung der Aktivität von Altuvoc® in Postinfusionsproben über dem mittels Actin FSL ermittelten Wert. A) Siemens CSA. B) Hyphen CSA. Hinweis: 3 der 4 Messwerte des Hyphen CSA lagen über der oberen Bestimmungsgrenze (>198 IU/dL). Die Daten werden in B) orientierend mit 198 IU/dL geführt. Datenquellen: Gerinnungszentrum Rhein-Ruhr, MVZ Leipzig.

In einer aktuellen Publikation wird auf die Notwendigkeit der Verwendung produktspezifischer Kalibratoren zur Bestimmung von Altuvoc® in Anwesenheit von Emicizumab hingewiesen. [2] Dies begründet sich durch den Umstand, dass hierbei in der Regel auf (auf bovinen Faktoren basierende) chromogene Testverfahren ausgewichen werden muss. Zwei weitere Publikation heben diese Diskussion, unabhängig von Emicizumab bzw. dem angewandten Testsystem, auf die generelle Anwendung einer produktspezifischen Kalibration. [3,4]



# Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V.

## Ständige Kommission Labor (STA EKOLA)

### Referenzen:

- [1] Müller et al. On Factor VIII Assay Discrepancies in Post-infusion Samples Obtained from Patients Treated with Efanesoctocog Alfa. *Hamostaseologie*. 2026 Jan 19. doi: 10.1055/a-2717-3413.
- [2] Nougier et al. Accurate evaluation of factor VIII activity of efanesoctocog alfa in the presence of emicizumab. *J Thromb Haemost*. 2025 May;23(5):1516-1521.
- [3] Bowyer and Kitchen. Monitoring ultralong half-life recombinant factor VIII: a product-specific calibrator is urgently needed to enable accurate measurement in all patients *J Thromb Haemost*. 2025 May;23(5):1480-1482.
- [4] Buffart et al. Letter in Response to the Article "A Global Comparative Field Study to Evaluate the Factor VIII Activity of Efanesoctocog Alfa by One-Stage Clotting and Chromogenic Substrate Assays at Clinical Haemostasis Laboratories" *Haemophilia*. 2025 Nov;31(6):1320-1322.