

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.07.2019

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	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

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 Faktor VIII-Präparate im Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Die Struktur und Aktivierung von Turoctocog alfa pegol.....	7
Abbildung 2-2: Phasen der plasmatischen Gerinnungskaskade.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
F	Gerinnungsfaktor
I.E.	Internationale Einheit
PEG	Polyethylenglycol
PZN	Pharmazentralnummer
TF	Tissue Faktor
vWF	von-Willebrand-Faktor

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Turoctocog alfa pegol
Handelsname:	Esperoct®
ATC-Code:	B02BD02

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
15635371	EU/1/19/1374/001	500 I.E.	1 ST
15635388	EU/1/19/1374/002	1.000 I.E.	1 ST
15635394	EU/1/19/1374/003	1.500 I.E.	1 ST
15635425	EU/1/19/1374/004	2.000 I.E.	1 ST
15635431	EU/1/19/1374/005	3.000 I.E.	1 ST

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.

Turoctocog alfa pegol (Esperoct®)

Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) ist ein mit Polyethylenglycol (PEG) kovalent gebundenes Konjugat von Turoctocog alfa (NovoEight®). Bei dieser sogenannten PEGylierung wird ein 40 kDa großes PEG-Polymer an ein spezifisches Glykan in der verkürzten B-Domäne von Turoctocog alfa gebunden [1]. Durch die PEGylierung wird der Abbau durch Proteasen und die Ausscheidung (die „Clearance“ oder Elimination) von Turoctocog alfa pegol verlangsamt und daher hat Turoctocog alfa pegol im Vergleich zum unPEGylierten Turoctocog alfa eine verlängerte Halbwertszeit. Die hämostatische Wirkung bleibt hingegen unverändert, da bei der Aktivierung von Turoctocog alfa pegol die B-Domäne, an die das PEG gebunden ist, abgespalten wird (siehe Abbildung 2-1) [2]. Nach der Aktivierung ist Turoctocog alfa pegol somit identisch mit dem physiologisch-vorkommenden aktivierten Faktor VIII [1, 3]. Das Anwendungsgebiet und die hämostatische Wirkung von Turoctocog alfa pegol wird im Folgenden näher erläutert.

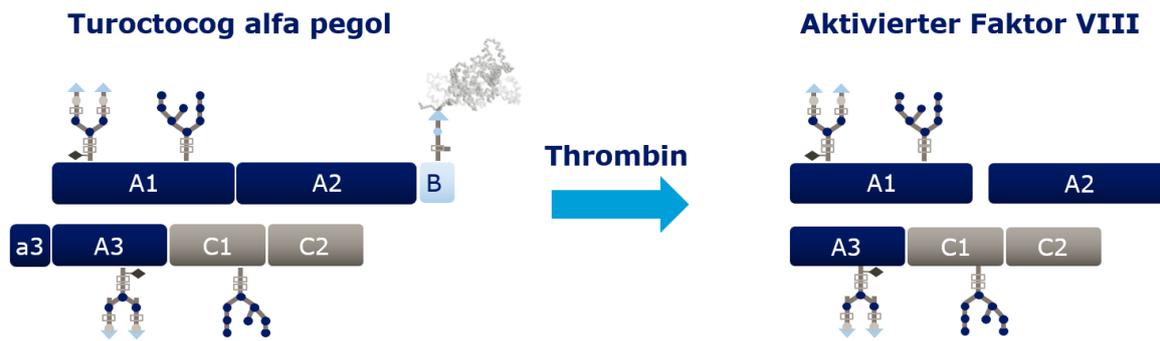


Abbildung 2-1: Die Struktur und Aktivierung von Turoctocog alfa pegol

Das 40 kDa große PEG-Polymer ist an ein spezifisches Glykan der B-Domäne gebunden. Bei der Aktivierung von Turoctocog alfa pegol wird die B-Domäne und die a3-Region abgespalten, sodass Turoctocog alfa pegol nach seiner Aktivierung identisch mit dem aktivierten physiologisch-gebildeten Faktor VIII ist [4].

Quelle: Eigene Darstellung

Faktor VIII-Substitution zur Behandlung der Hämophilie A

Turoctocog alfa pegol gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Antihämorrhagika und wird als Substitutionstherapie bei Patienten mit Hämophilie A eingesetzt. Die Hämophilie A, auch Bluterkrankheit genannt, ist eine Erbkrankheit, bei der die Aktivität des Gerinnungsfaktors VIII vermindert ist oder gänzlich gestört ist, sodass das Blut nicht normal gerinnt [5]. Durch die X-chromosomale Vererbung der Hämophilie A sind hauptsächlich Jungen bzw. Männer von der Erkrankung betroffen.

Die Hämophilie A lässt sich in drei Krankheitsschweregrade einteilen, wobei die schwere Form der Hämophilie A am häufigsten vorkommt. Die Einteilung der Krankheitsschwere orientiert sich an der plasmatischen Restaktivität des Blutgerinnungsfaktors VIII [6, 7]. Die Krankheitsschweregrade der Hämophilie A sind wie folgt definiert:

- **Schwere Hämophilie A:** Faktor VIII-Restaktivität von < 1 %, ausgeprägte Blutungsneigung mit Spontanblutungen, vor allem in Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenken.
- **Mittelschwere Hämophilie A:** Faktor VIII-Restaktivität von 1–5 %, die Blutungsneigung ist weniger ausgeprägt, Blutungen können nach leichten Traumata auftreten.
- **Milde Hämophilie A:** Faktor VIII-Restaktivität von > 5–40 %, die Blutungsneigung manifestiert sich oft nur bei schweren Verletzungen und bei operativen Eingriffen.

Ziel der Therapie der Hämophilie A ist es durch Substitution des fehlenden Faktors die plasmatische Faktor VIII-Aktivität anzuheben und so das Risiko für Blutungen zu reduzieren.

Blutgerinnung

In der aktivierten Form ist Turoctocog alfa pegol identisch mit Turoctocog alfa sowie dem physiologisch im menschlichen Körper gebildeten Faktor VIII. Da Turoctocog alfa pegol den physiologischen Faktor VIII ersetzt, sind somit auch ihre Wirkmechanismen im plasmatischen Gerinnungsprozesses völlig gleich.

Der Blutgerinnungsprozess besteht aus vielen Einzelkomponenten und ist einer davon gestört, wie bei einem Mangel an Faktor VIII, kann die Blutgerinnung nicht im vollen Umfang ablaufen. Dies führt dazu, dass die Bildung eines stabilen Blutgerinnsels, welches für den Wundverschluss erforderlich ist, ausbleibt [8]. Ist die Blutgerinnung vermindert, können selbst kleine Traumata schwere Blutungen mit nicht oder nur schlecht heilenden Wunden verursachen. Darüber hinaus kann eine unzureichende Blutgerinnung – wie im Fall der schweren Hämophilie A – auch ohne Traumata zu spontanen Blutungen führen.

Nach einer Gefäßläsion läuft die Blutgerinnung parallel über den thrombozytären und den plasmatischen Weg ab. Die thrombozytäre Blutgerinnung aktiviert Thrombozyten und die plasmatische Blutgerinnung führt mittels Gerinnungskaskade zur Bildung eines Fibringerinnsel [9]. In Abbildung 2-2 sind die einzelnen Blutgerinnungsfaktoren der plasmatischen Gerinnungskaskade dargestellt. Die Gerinnungskaskade beginnt mit der Aktivierung der Faktoren IX und X mittels Tissue Factor (TF) und Faktor VII an der verletzten Gefäßwand. Besonders die Aktivierung von Faktor X führt mit Faktor Va lokal begrenzt zu einer Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin. Thrombin kann nun die Faktoren V und VIII aktivieren, was zur Bildung des Faktor VIIIa/Faktor IXa-Komplexes, dem sogenannten Tenasekomplex, führt. Dieser Tenasekomplex aktiviert den Faktor X an der Oberfläche von aktivierten Thrombozyten. Aktivierter Faktor X kann nun mit Hilfe von Faktor V große Mengen von Prothrombin in Thrombin umwandeln. Da dies als positive Rückkopplungsschleife explosionsartig abläuft, wird es auch als „*Thrombin Burst*“ bezeichnet. Schlussendlich wandelt das Thrombin seinerseits Fibrinogen in Fibrin um, was zur Bildung des Fibringerinnsels und somit zum Wundverschluss führt [9-11].

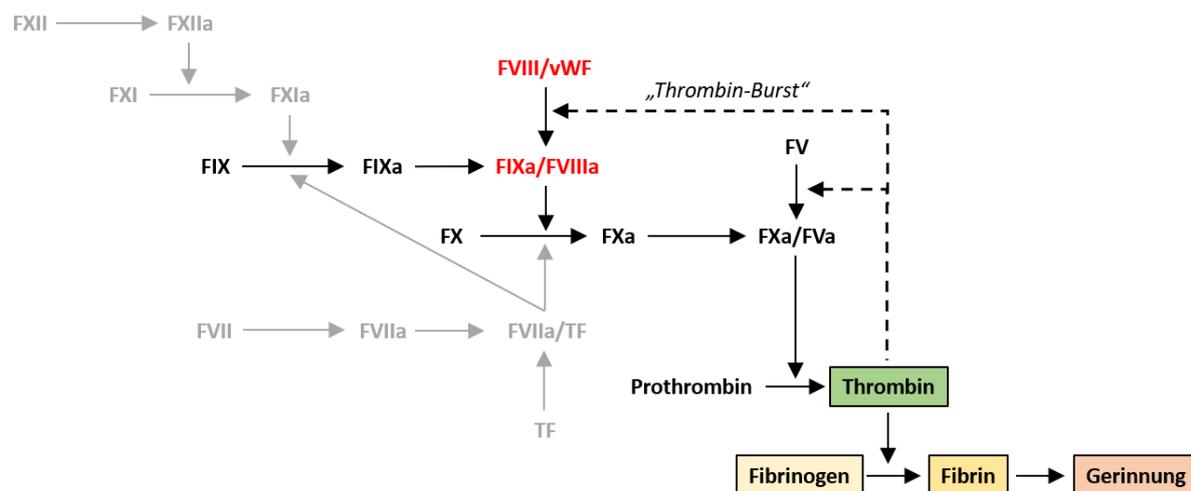


Abbildung 2-2: Phasen der plasmatischen Gerinnungskaskade

F: Gerinnungsfaktor, Buchstabe „a“ hinter Gerinnungsfaktor: aktivierter Gerinnungsfaktor, vWF: von-Willebrand Faktor, TF: Tissue Faktor

Quelle: Eigene Darstellung, nach Scharf (2011) [9].

Die Rolle des Faktor VIII in der Gerinnungskaskade besteht somit darin als Kofaktor im Tenasekomplex die Aktivierung von Faktor X zu beschleunigen und somit die Bildung von Thrombin und Fibrin zu verstärken [12]. Bei Fehlen oder Funktionslosigkeit des Faktor VIII (oder des Faktor IX) geht ein wesentlicher Verstärkungsmechanismus der plasmatischen Gerinnung verloren, sodass nach einer Gefäßverletzung nicht ausreichend Thrombin bzw. Fibrin gebildet wird. In der Folge ist die plasmatische Gerinnung und die Ausbildung eines Fibringerinnsels gestört. Dadurch können Schäden an Gefäßen nur verzögert oder nicht nachhaltig verschlossen werden. Mit Turoctocog alfa pegol kann der fehlende Faktor VIII bei Hämophilie A-Patienten substituiert werden. Dadurch wird eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität in der Gerinnungskaskade gewährleistet, sodass genügend Fibrin für den Wundverschluss gebildet werden kann.

Struktur von Turoctocog alfa pegol

Wie der physiologisch im menschlichen Körper gebildete Faktor VIII enthält auch das Turoctocog alfa pegol-Molekül die funktionellen Domänen A1, A2, A3, C1 und C2, die teilweise über a1-, a2- und a3-Regionen miteinander verknüpft sind (siehe Abbildung 2-1, die a1- und a2-Regionen sind in der Abbildung nicht dargestellt) [4]. Der Unterschied zwischen Turoctocog alfa pegol und der physiologisch-vorkommenden Faktor VIII-Variante besteht lediglich in der Aminosäuresequenz und der Struktur der B-Domäne. Im Vergleich zum physiologischen Faktor VIII ist die Länge der B-Domäne von Turoctocog alfa pegol auf 21 Aminosäuren (von ursprünglich 908 Aminosäuren in der physiologischen Variante) verkürzt und trägt ein kovalent an ein Glykan gebundenes PEG-Molekül [4].

Nichtsdestotrotz hat Turoctocog alfa pegol mit der verkürzten und PEGylierten B-Domäne die gleiche hämostatische Wirkung wie der physiologisch-gebildete Faktor VIII. Die B-Domäne mit ihrer PEGylierung beeinflusst die Aktivität des aktivierten Faktor VIII nicht, da sie bereits beim Aktivierungsprozess abgespalten wird (siehe Abbildung 2-1). Durch die Abspaltung der B-Domäne besitzt das aktivierte Turoctocog alfa pegol-Molekül die gleiche Aminosäuresequenz wie der aktivierte physiologisch-hergestellte Faktor VIII. Außerdem sind die relevanten post-translationalen Modifikationen des Turoctocog alfa pegol-Moleküls genau wie beim physiologisch-hergestellten Faktor VIII vorhanden, sodass von annähernd gleichen physiologischen Interaktionen, beispielsweise mit dem von-Willebrand-Faktor (vWF, siehe Abbildung 2-2), ausgegangen werden kann [13, 14].

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.

Weitere zugelassene Faktor VIII-Präparate

Zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A sind derzeit eine Vielzahl an Wirkstoffen in Deutschland zugelassen (siehe Tabelle 2-3). Diese Faktor VIII-Präparate unterscheiden sich in erster Linie bezüglich ihrer Herstellungsweise, da sie entweder aus humanem Plasma gewonnen oder rekombinant hergestellt werden. Nach dem „Bluterskandal“ in den 1980er Jahren sind heutzutage alle Faktor VIII-Präparate, ob human-plasmatisch oder rekombinant, bezüglich der Immunogenität und des Risikos einer viralen Übertragung grundsätzlich sehr sicher, sodass sie sich in Bezug auf Sicherheit kaum voneinander unterscheiden [15-19]. So hat die Faktor VIII-Substitutionstherapie maßgeblich dazu beigetragen, die Mortalität und Morbidität von Hämophilie A-Patienten entscheidend zu verringern [20, 21].

Mittlerweile sind neue rekombinante Faktor VIII-Produkte, unter anderem Turoctocog alfa pegol, mit verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften verfügbar. Diese haben im Vergleich zu Standard-Faktor VIII-Präparaten eine verlängerte Halbwertszeit. Alle derzeit in Deutschland zugelassenen Faktor VIII-Produkte im Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“, mit Standardhalbwertszeit oder verlängerter Halbwertszeit, sind in Tabelle 2-3 dargestellt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Faktor VIII-Präparate im Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“

Wirkstoff	Handelsname	Hersteller	Halbwertszeit
Human-plasmatische Faktor VIII-Produkte			
Human-plasmatischer Faktor VIII	Beriate® [22]	CSL Behring	Standard
	Faktor VIII SDH [23]	Intersero	
	Fanhdi® [24]	Grifols	
	Haemoctin® SDH [25]	Biotest	
	Octanate® [26]	Octapharma	
	Optivate® [27]	Bio Products Laboratory	
	Haemate P® [28]	CSL Behring	
	Immunate® [29]	Shire	
	Voncento® [30]	CSL Behring	
	Wilate® [31]	Octapharma	
Rekombinante Faktor VIII-Produkte			
Ocotocog alfa	Recombinat® [32]	Shire	Standard
	Advate® [33]		
	Kogenate® [34]	Bayer	
	Helixate® NexGen [35]		
	Iblias® [36]		
	Kovaltry® [37]		
Moroctocog alfa	Refacto AF® [38]	Pfizer	
Turoctocog alfa	NovoEight® [39]	Novo Nordisk	
Lonoctocog alfa	Afstyla® [40]	CSL Behring	
Simoctocog alfa	Nuwiq® [41]	Octapharma	
	Vihuma® [42]	Biotest	
Efmoroctocog alfa	Elocta® [43]	Sobi	Halbwertszeit-verlängert
Rurioctocog alfa pegol	Adynovi® [44, 45]	Shire	
Damoctocog alfa pegol	Jivi® [46]	Bayer	
Turoctocog alfa pegol	Esperoct® [47]	Novo Nordisk	

Halbwertszeitverlängerte Faktor VIII-Präparate

Alle in Deutschland zugelassenen Faktor VIII-Präparate im Anwendungsgebiet „Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)“ haben den gleichen Wirkmechanismus (siehe Tabelle 2-3) und da Hämophilie-Patienten bereits seit den 1960er Jahren mit Blutgerinnungsfaktorkonzentraten behandelt werden, gilt ihr Wirkmechanismus in der medizinischen Wissenschaft als allgemein bekannt [20]. Dementsprechend kann im Prinzip jedes zugelassene Faktor VIII-Präparat zuverlässig für die Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A-Patienten eingesetzt werden. Die wesentlichen Ziele der prophylaktischen Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren sind dabei wie folgt definiert: Verhütung von Blutungen, Behandlung von Blutungen, Komplikationen und Folgeschäden, die Erhaltung oder Wiederherstellung der Gelenkfunktion sowie die Integration der Hämophilie in ein normales soziales Leben [7, 21].

Allerdings werden trotz der Vielzahl an verfügbaren Faktor VIII-Präparaten (siehe Tabelle 2-3) diese Behandlungsziele nicht bei allen Patienten vollständig erreicht. So leiden beispielsweise auch heutzutage noch Patienten unter rezidivierenden Gelenkblutungen, den sogenannten Zielgelenken, die zu dauerhaften Gelenkschäden führen können, wovon besonders pädiatrische Patienten betroffen sind [48]. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass insbesondere Faktor VIII-Präparate mit Standardhalbwertszeit Blutungen nicht immer zuverlässig und dauerhaft verhindern können [49, 50]. Ein Grund hierfür liegt im Zusammenspiel der Faktor VIII-Aktivität und die zum Teil unbefriedigende Compliance der Patienten. Speziell gegen Ende des Dosisintervalls liegen bei der Standardprophylaxe nur noch sehr niedrige Faktor VIII-Aktivitätsspiegel, die sogenannten Talspiegel, vor, weshalb Blutungen nicht mehr ausreichend verhindert werden [51, 52]. Um dies zu umgehen, sind häufige Injektionen notwendig, die allerdings mit einer hohen Behandlungsbelastung verbunden sein können, was wiederum die Integration der Hämophilie in ein normales soziales Leben erschwert und dazu führen kann, dass unter Umständen bewusst auf einzelne Injektionen verzichtet wird [52, 53].

Turoctocog alfa pegol verfügt als halbwertszeitverlängertes Faktor VIII-Produkt über eine geringere Clearance und wird daher langsamer im menschlichen Körper abgebaut. Dies führt zu einer verlängerten Wirksamkeit im Vergleich zu Standard-Faktor VIII-Präparaten. Daher ist mit Turoctocog alfa pegol als Substitutionstherapie die Sicherstellung höherer Talspiegel erleichtert und damit eine ausreichende Faktor VIII-Aktivität über einen längeren Zeitraum nach der Injektion gewährleistet [1, 52, 54-56]. Historisch wurde eine Faktor VIII-Aktivität von über 1 % als ausreichend wirksam für die Blutungsprophylaxe angesehen [57]. Heute werden hingegen Talspiegel im Bereich von 3–5 % angestrebt, da diese Faktor VIII-Aktivitätslevel mindestens nötig sind, um Gelenkblutungen bei Kindern sowie bei erwachsenen Patienten mit moderater körperlicher Aktivität zuverlässig verhindern zu können [58, 59]. Diese angestrebten Faktor VIII-Talspiegel werden durch den Einsatz von halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Präparaten erheblich begünstigt, sodass diese auch bei angemessener Injektionsfrequenz dauerhaft aufrechterhalten werden können [1]. Deshalb bieten halbwertszeitverlängerte Faktor VIII-Präparate in der Prophylaxe-Behandlung im Vergleich zu Standard-Faktor VIII-Präparaten zusätzlichen Schutz vor traumatischen und spontanen Blutungen und insbesondere vor der Bildung von Zielgelenken [48].

Ein weiterer Vorteil der halbwertszeitverlängerten Präparate ist die Verringerung der Injektionsfrequenz. Da unter Umständen bis zu einer intravenösen Injektion pro Woche eingespart werden kann, haben halbwertszeitverlängerte Faktor VIII-Präparate das Potential, die Lebensqualität und die Behandlungszufriedenheit der Hämophilie-Patienten zu verbessern [52]. Der Nutzen von halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Präparaten liegt daher einerseits in der Reduktion der klinischen Symptomatik infolge des geringeren Blutungsrisikos durch höhere Talspiegel und andererseits in der gesteigerten Therapietreue durch eine komfortablere Prophylaxe und eine Verringerung der Behandlungsbelastung.

Neben Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) sind bereits drei weitere halbwertszeitverlängerte Faktor VIII-Präparate in der EU zugelassen und auf dem deutschen Markt. Diese sind Damoctocog alfa pegol (Jivi®), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) und Efmoroctocog alfa (Elocta®) (siehe Tabelle 2-3). Sowohl bei Damoctocog alfa pegol als auch bei Rurioctocog alfa pegol wird die Halbwertszeitverlängerung durch eine PEGylierung erreicht. Efmoroctocog alfa hingegen nutzt für die Halbwertszeitverlängerung eine kovalente Bindung des Faktor VIII an die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 (Fc-Fusion). Für alle halbwertszeitverlängerten Faktor VIII-Präparate ergeben sich ähnliche Halbwertszeiten bzw. Halbwertszeitverlängerungen. Im Vergleich zu Standard-Faktor VIII-Präparaten mit einer Halbwertszeit von 11,7 Stunden, beträgt die Halbwertszeit von Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) 18,4 Stunden, von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) 16,0 Stunden, von Damoctocog alfa pegol (Jivi®) 18,7 Stunden und von Efmoroctocog alfa (Elocta®) 19,0 Stunden [1, 60-62]. Durch die verlängerten Halbwertszeiten ergeben sich im Vergleich zu Standard-Faktor VIII-Präparaten, die für die Prophylaxe je nach Ansprechen in der Regel alle 2–3 Tage oder $3 \times$ pro Woche injiziert werden müssen, längere Injektionsintervalle [22-42]. Das Injektionsintervall von Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) liegt bei alle 4 Tage, bei Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) liegt es ebenfalls bei alle 4 Tage, bei Damoctocog alfa pegol (Jivi®) liegt es bei $1 \times$ pro Woche und bei Efmoroctocog alfa (Elocta®) bei alle 5 Tage [43-47].

Zusammenfassung

Zur Behandlung der Hämophilie A gibt es eine Vielzahl von zugelassenen Arzneimitteln (siehe Tabelle 2-3). Sie können prinzipiell alle zur Substitutionstherapie eingesetzt werden und ihr Wirkmechanismus besteht darin, den physiologisch-hergestellten Faktor VIII zu ersetzen. Neben Präparaten, die aus humanem Plasma gewonnen werden, wird Faktor VIII auch rekombinant hergestellt. Die rekombinanten Faktorpräparate, zu denen auch Turoctocog alfa pegol zählt, können durch zusätzliche molekulare Modifikationen, beispielsweise PEGylierungen, in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften verbessert werden, sodass die Halbwertszeit im Vergleich zu Standard-Faktor VIII-Präparaten verlängert wird. Der so erreichte verzögerte Abbau des Faktor VIII-Präparats im Körper führt zu einer verlängerten Wirksamkeit und zu höheren Talspiegeln, welche einen effektiven Langzeitschutz vor Blutungsereignissen ermöglichen. Ferner erlaubt es den Patienten das Injektionsintervall des Faktor VIII-Präparates zu verringern. Dies kann die Therapietreue fördern und sich dadurch zusätzlich positiv auf das Blutungsrisiko auswirken sowie die Lebensqualität der Patienten potentiell verbessern.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).	nein	20.06.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Das zugelassene Anwendungsgebiet entspricht dem Wortlaut der Fachinformation von Turoctocog alfa pegol (Esperoct®).

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
Nicht zutreffend	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.

Die Beschreibung von Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) beruht auf der Fachinformation, der Primär- und Sekundärliteratur sowie Publikationen und von Novo Nordisk selbst erstellten Dokumenten. Die Angaben zu anderen in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen basieren auf den jeweiligen Fachinformationen und den zitierten Übersichtsarbeiten. Des Weiteren sind die Internetseiten einschlägiger Fachgesellschaften herangezogen worden.

Administrative Angaben und Angaben zum Anwendungsgebiet beruhen auf den Daten der internen Datenbanken von Novo Nordisk sowie der Fachinformation von Turoctocog alfa pegol.

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. Tiede A, Brand B, Fischer R, Kavakli K, Lentz S, Matsushita T, et al. (2013): Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 11(4):670-8.
2. Waters E, Hilden I, Sørensen B, Ezban M, Holm P (2015): Thrombin generation assay using factor XIa to measure factors VIII and IX and their glycoPEGylated derivatives is robust and sensitive. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 13(11):2041-52.
3. Stennicke HR, Kjalke M, Karpf DM, Balling KW, Johansen PB, Elm T, et al. (2013): A novel B-domain O-glycoPEGylated FVIII (N8-GP) demonstrates full efficacy and prolonged effect in hemophilic mice models. *Blood*; 121(11):2108-16.
4. Thim L, Vandahl B, Karlsson J, Klausen N, Pedersen J, Krogh T, et al. (2010): Purification and characterization of a new recombinant factor VIII (N8). *Haemophilia*; 16(2):349-59.
5. Oldenburg J, Barthels M (2008): Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. *Hämostaseologie*; 28(05):335-47.
6. Pavlova A, Oldenburg J (2013): Defining severity of hemophilia: more than factor levels. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 39(7):702-10.
7. Vorstand der Bundesärztekammer (2014): Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (4. überarbeitete und aktualisierte Auflage). [Zugriff: 06.06.2018]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf.
8. Voigt J, Schmidt J, Riss R, Schmitz M (2016): Physiologie und Pathophysiologie der Blutgerinnung. In: *Grundkurs Mikrochirurgie*. Springer; 15-24.
9. Scharf R (2011): Störungen des Hämostasesystems: Molekulare Mechanismen als Grundlage von Diagnostik und Therapie. *Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie*; 79(03):171-88.
10. Hoffman M, Monroe III DM (2001): A cell-based model of hemostasis. *Thrombosis and haemostasis*; 85(06):958-65.
11. Monroe DM, Hoffman M (2006): What does it take to make the perfect clot? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*; 26(1):41-8.
12. Mazurkiewicz-Pisarek A, Płucienniczak G, Ciach T, Płucienniczak A (2016): The factor VIII protein and its function. *Acta Biochimica Polonica*; 63(1)
13. Nielsen P, Bak S, Vandahl B (2012): Characterization of tyrosine sulphation in rFVIII (turoctocog alfa) expressed in CHO and HEK-293 cells. *Haemophilia*; 18(5):e397-e8.
14. Michnick DA, Pittman DD, Wise RJ, Kaufman RJ (1994): Identification of individual tyrosine sulfation sites within factor VIII required for optimal activity and efficient thrombin cleavage. *Journal of Biological Chemistry*; 269(31):20095-102.
15. Franchini M, Mannucci PM (2012): Past, present and future of hemophilia: a narrative review. *Orphanet journal of rare diseases*; 7(1):24.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Matino D, Lillicrap D, Astermark J, Dolan G, Kessler C, Lambert T, et al. (2014): Switching clotting factor concentrates: considerations in estimating the risk of immunogenicity. *Haemophilia*; 20(2):200-6.
17. Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A, Łętowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, et al. (2009): Therapeutic properties and safety of recombinant factor VIII and factor IX. *Pol Arch Med Wewn*; 119(6):403-9.
18. Agersø H, Stennicke H, Pelzer H, Olsen E, Merricks E, Defriess N, et al. (2012): Pharmacokinetics and pharmacodynamics of turoctocog alfa and N8-GP in haemophilia A dogs. *Haemophilia*; 18(6):941-7.
19. Manco-Johnson MJ, Riske B, Kasper CK (2003): Advances in care of children with hemophilia. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 29(6):585-94.
20. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK (2011): Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; (9)
21. IQWiG (2015): Therapie von Hämophilie-Patienten: Rapid Report; Auftrag A13-07. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.
22. CSL Behring (1998): Beriate 250/500/1000/2000; Fachinformation. Stand: 01.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Intersero (1991): Faktor VIII SDH Intersero; Fachinformation. Stand: 11.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Grifols (1999): Fanhdi 250 I. E./500 I. E./1000 I. E./1500 I. E.; Fachinformation. Stand: 12.2017 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Biotest (1991): Haemoctin SDH 250/500/1000; Fachinformation. Stand: 10.2017 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Octapharma (1998): OCTANATE 250/500/1000; Fachinformation. Stand: 01.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Bio Products Laboratory (2004): Optivate 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E.; Fachinformation. Stand: 06.2012 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
28. CSL Behring (1982): Haemate® P 250/500/1000; Fachinformation. Stand: 01.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Shire (1998): IMMUNATE 500 I.E./1000 I.E.; Fachinformation. Stand: 05.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. CSL Behring (2013): Voncento; Fachinformation. Stand: 04.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Octapharma (2011): Wilate 500/1000; Fachinformation. Stand: 06.2015 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Shire (1993): Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000; Fachinformation. Stand: 02.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Shire (2004): Advate; Fachinformation. Stand: 06.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Bayer (2000): KOGENATE® Bayer 250 / 500 / 1000 / 2000 / 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 11.2017 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
35. Bayer (2000): Helixate® NexGen 250 / 500 / 1000 / 2000 / 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 09.2016 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

36. Bayer (2016): Iblis 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 02.2016 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Bayer (2016): Kovaltry 250 I.E. /500 I.E. /1000 I.E. /2000 I.E. /3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 11.2017 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. 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: 01.2018 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
39. Novo Nordisk (2013): NovoEight; Fachinformation. Stand: 04.2018 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. CSL Behring (2017): AFSTYLA 250 I.E. / 500 I.E. / 1000 I.E. / 1500 I.E. / 2000 I.E. / 2500 I.E. / 3000 I.E.; Fachinformation. Stand: 07.2017 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Octapharma (2014): Nuwiq, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 03.2018 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
42. Biotest (2017): Vihuma; Fachinformation. Stand: 02.2017 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
43. Swedish Orphan Biovitrum (2015): ELOCTA; Fachinformation. Stand: 11.2017 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Shire (2018): ADYNOVI 2 ml; Fachinformation. Stand: 02.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. Shire (2018): ADYNOVI 5 ml; Fachinformation. Stand: 02.2018 [Zugriff: 21.11.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
46. Bayer (2018): Jivi® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 11.2018 [Zugriff: 08.01.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
47. Novo Nordisk (2019): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC), Turoctocog alfa pegol (Esperoct). [Zugriff: 25.06.2019]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190620145011/anx_145011_de.pdf.
48. Meunier S, Alamelu J, Ehrenforth S, Hanabusa H, Karim FA, Kavakli K, et al. (2017): Safety and efficacy of a glycoPEGylated rFVIII (turoctocog alpha pegol, N8-GP) in paediatric patients with severe haemophilia A. *Thrombosis and haemostasis*; 117(09):1705-13.
49. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. (2007): Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *New England Journal of Medicine*; 357(6):535-44.
50. Fischer K, Collins P, Björkman S, Blanchette V, Oh M, Fritsch S, et al. (2011): Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. *Haemophilia*; 17(3):433-8.
51. Collins PW, Blanchette V, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, et al. (2009): Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 7(3):413-20.

52. Chowdary P, Carcao M, Holme PA, Jiménez-Yuste V, Lentz SR, Møss J, et al. (2019): Fixed doses of N8-GP prophylaxis maintain moderate-to-mild factor VIII levels in the majority of patients with severe hemophilia A. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*; 0(0):1-13.
53. Tiede A (2015): Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 13:S176-S9.
54. Berntorp E, Negrier C, Gozzi P, Blaas PM, Lethagen S (2016): Dosing regimens, FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIII Fc. *Haemophilia*; 22(3):389-96.
55. Shah A, Solms A, Garmann D, Katterle Y, Avramova V, Simeonov S, et al. (2016): Improved pharmacokinetics with BAY 81-8973 versus antihemophilic factor (recombinant) plasma/albumin-free method: a randomized pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. *Clinical pharmacokinetics*; 56(9):1045-55.
56. Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, Ehrenforth S, Hanabusa H, Leebeek FW, et al. (2017): Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thrombosis and haemostasis*; 117(02):252-61.
57. Skinner MW (2012): WFH: closing the global gap—achieving optimal care. *Haemophilia*; 18:1-12.
58. Iorio A, Iserman E, Blanchette V, Dolan G, Escuriola Ettingshausen C, Hermans C, et al. (2017): Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. *Haemophilia*; 23(3):e170-e9.
59. Den Uijl I, Mauser Bunschoten E, Roosendaal G, Schutgens R, Biesma D, Grobbee D, et al. (2011): Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia*; 17(6):849-53.
60. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. (2015): Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*:blood-2015-03-630897.
61. Coyle T, Reding M, Lin J, Michaels L, Shah A, Powell J (2014): Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 12(4):488-96.
62. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, et al. (2014): Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood*; 123(3):317-25.