

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Turoctocog alfa (NovoEight[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.01.2014

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	15
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	17
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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Initiationsphase der plasmatischen Gerinnung	7
Abbildung 2-2: Amplifikationsphase der plasmatischen Gerinnung	8
Abbildung 2-3: Propagationsphase der plasmatischen Gerinnung	9
Abbildung 2-4: Struktur von Turoctog alfa (NovoEight®) im Vergleich mit dem physiologischen Faktor VIII („Full-length“ FVIII)	10
Abbildung 2-5: Darstellung des dreidimensionalen Aufbaus des Turoctog alfa-Moleküls.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHO	Chinese hamster ovary cells
FVIII	Faktor VIII
FVIIIa	Aktivierter Faktor VIII
HBV	Hepatitis B-Viren
HCV	Hepatitis C-Viren
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
I.E.	Internationale Einheiten
kDa	KiloDalton
MASAC	Medical and Scientific Advisory Council
nm	Nanometer
PZN	Pharmazentralnummer
rFVIII	Rekombinanter Faktor VIII
S/D-Verfahren	Solvent-Detergent-Verfahren
SmPC	Summary of Product Characteristics
UKHCDO	United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation
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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Turoctocog alfa (Humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, rDNS)
Markenname:	NovoEight®
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
10174830	EU/1/13/888/001	250 I.E.	1 ST
10174847	EU/1/13/888/002	500 I.E.	1 ST
10174853	EU/1/13/888/003	1000 I.E.	1 ST
10174876	EU/1/13/888/004	1500 I.E.	1 ST
10174882	EU/1/13/888/005	2000 I.E.	1 ST
10174899	EU/1/13/888/006	3000 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.

Wirkmechanismus von Turoctocog alfa (NovoEight®)

Turoctocog alfa (NovoEight®) gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe der Antihämorrhagika und ist ein rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor VIII. Er dient der Substitutionstherapie, wenn bei Patienten mit angeborener Hämophilie A nicht genügend funktionsfähiger Gerinnungsfaktor VIII für die Blutgerinnung vorhanden ist. Die Substitutionstherapie hebt den Faktor VIII-Spiegel im Blutplasma an, wodurch der Faktor VIII-Mangel vorübergehend korrigiert wird. Dies ermöglicht eine suffiziente Blutstillung und trägt zur Vermeidung von spontanen und traumatischen Blutungen bei.

Aufgrund empirischer Erkenntnisse wird davon ausgegangen, dass eine pro Kilogramm Körpergewicht intravenös injizierte internationale Einheit (I.E.) Faktor VIII den Faktor VIII-Plasmaspiegel um 2 I.E. / dl anhebt (1).

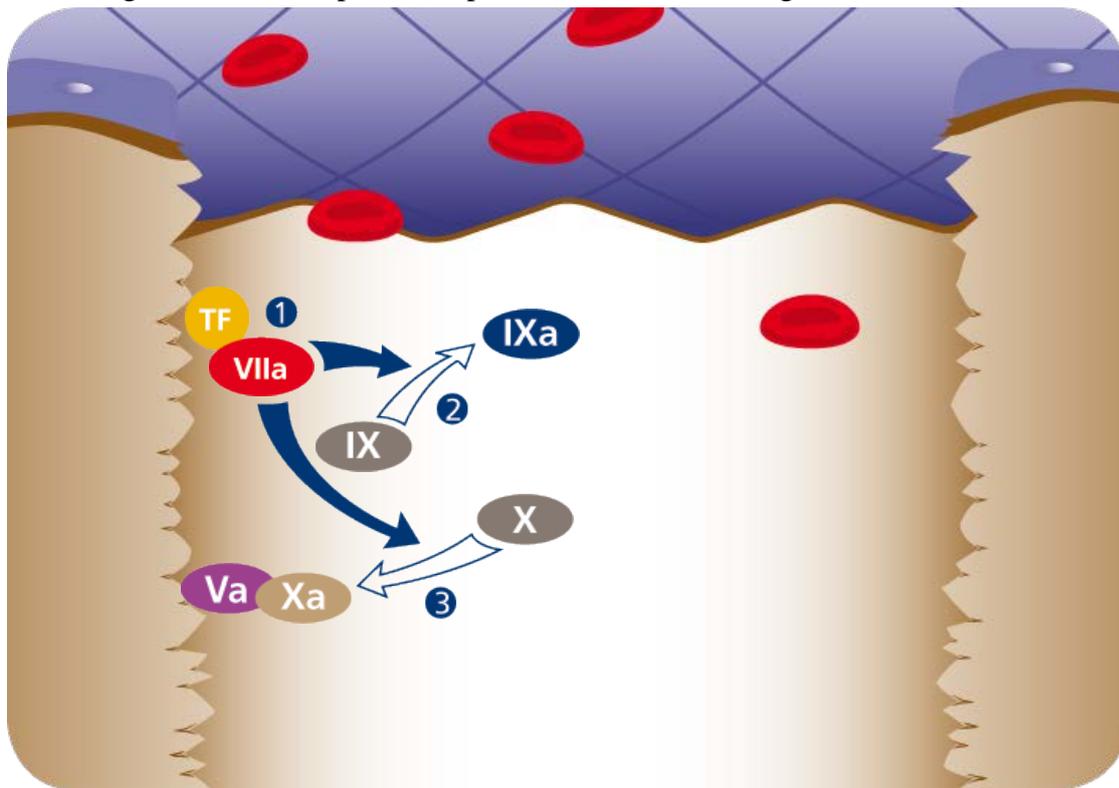
Der Wirkmechanismus von Turoctocog alfa (NovoEight®) unterscheidet sich nicht von dem des physiologisch im menschlichen Körper gebildeten Faktor VIII. Der Ablauf des plasmatischen Gerinnungsprozesses, welcher in einem stabilen Blutgerinnsel mündet, ist komplex. Dem Faktor VIII kommt hierbei eine wichtige Bedeutung hinsichtlich Verstärkung und Beschleunigung der Blutgerinnsel-Bildung zu.

Die Blutgerinnung führt physiologisch zu einem primären Wundverschluss nach einer Verletzung. Sie stellt die Grundlage der sich anschließenden Wundheilung dar. Eine überschießende Blutgerinnung kann zu Thrombosen und Embolien führen. Eine verminderte Blutgerinnung führt zu spontanen oder bereits nach geringen Traumata auftretenden Blutungen und zu nicht oder schlecht heilenden Verletzungen. Die Blutstillung wird in eine thrombozytäre und plasmatische Blutgerinnung unterteilt. Beide Prozesse laufen parallel ab. Während der thrombozytären Blutgerinnung lagern sich Thrombozyten unmittelbar an das verletzte Gewebe an und werden aktiviert. Die plasmatische Gerinnung führt zur Bildung von

Fibrin, dem Endprodukt der Gerinnungskaskade, und stabilisiert so die primäre Blutstillung und den spontanen Wundverschluss unter Einbeziehung der Thrombozyten (2).

Faktor VIII entfaltet seine Wirkung im Prozess der plasmatischen Gerinnung. Diese wird in drei sich teilweise überlagernde Phasen unterteilt: Initiationsphase, Amplifikationsphase und Propagationsphase (weitere Details s. Abbildung 2-1, Abbildung 2-2 und Abbildung 2-3 und erklärende Fußnoten; der Buchstabe „a“ hinter einer römischen Zahl bedeutet, dass es sich um den aktivierten Gerinnungsfaktor handelt).

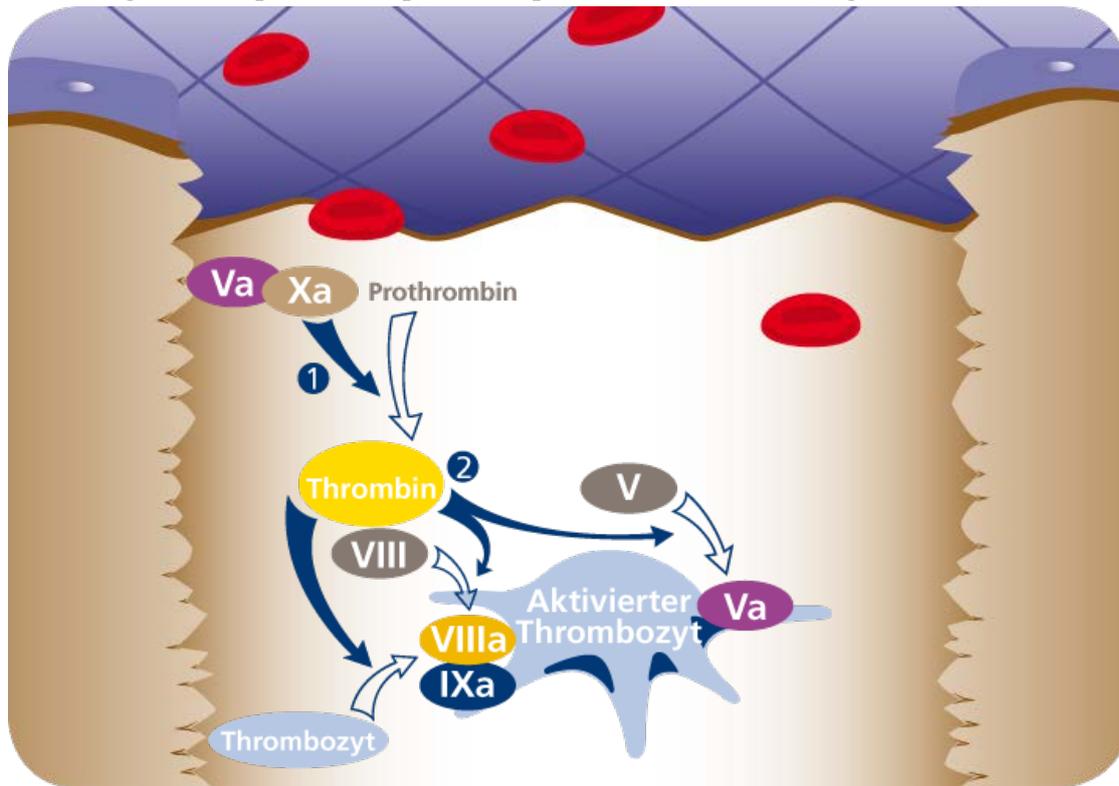
Abbildung 2-1: Initiationsphase der plasmatischen Gerinnung



Quelle: Novo Nordisk, eigene Darstellung

❶: An der verletzten Gefäßwand kommt Tissue Factor (TF) mit dem endogenen Faktor VII/VIIa des zirkulierenden Blutes in Kontakt. Dies führt zu einem TF/Faktor VIIa-Komplex, der lokal die Gerinnung initiiert. ❷: Auf der Oberfläche der TF-tragenden Zellen aktiviert der TF/Faktor VIIa-Komplex Faktor IX zu Faktor IXa. ❸: Auf der Oberfläche der TF-tragenden Zellen aktiviert der TF/Faktor VIIa-Komplex Faktor X zu Faktor Xa. Faktor Va und Faktor Xa bilden am Ort der Gefäßverletzung einen Komplex (3, 4).

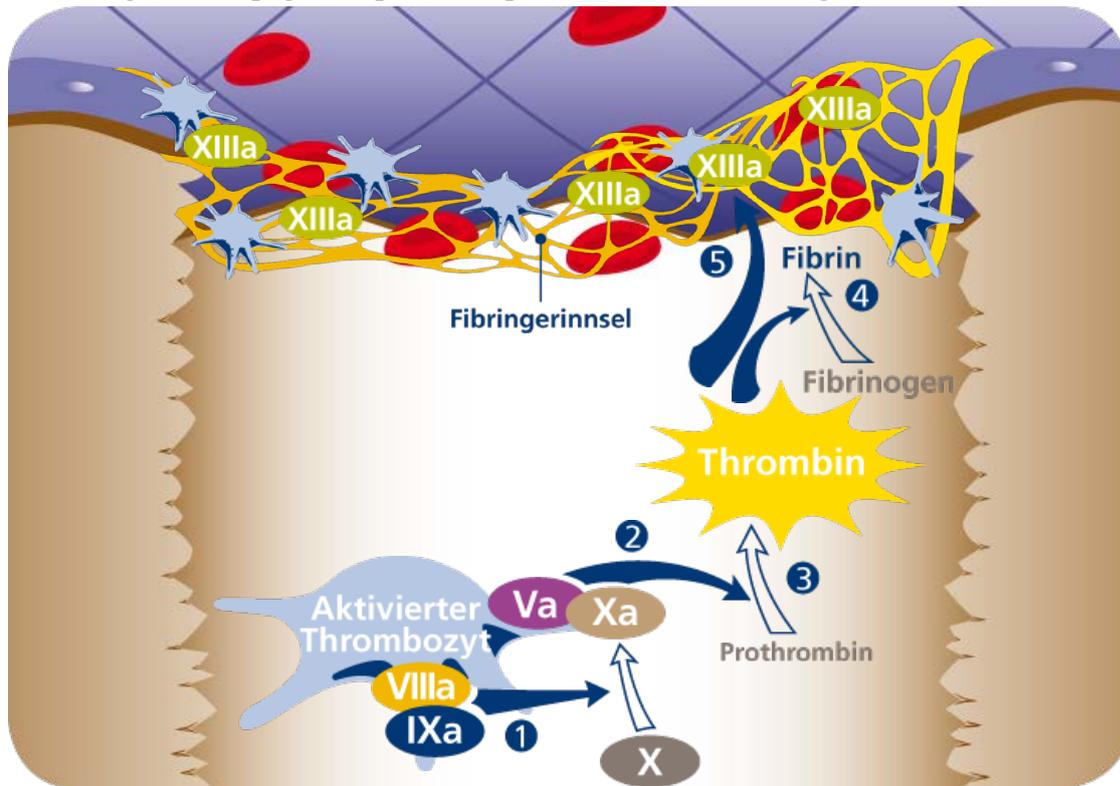
Abbildung 2-2: Amplifikationsphase der plasmatischen Gerinnung



Quelle: Novo Nordisk, eigene Darstellung

❶: Der Faktor Xa/Faktor Va-Komplex wandelt lokal begrenzt geringe Menge von Prothrombin (Faktor II) in Thrombin (Faktor IIa) um (3, 4). ❷: Die geringen Thrombin-Mengen aktivieren die Faktoren V, VIII, IX sowie die Thrombozyten (5). Die Faktoren Va, VIIIa und IXa lagern sich an die Oberfläche aktivierter Thrombozyten an (3, 4).

Abbildung 2-3: Propagationsphase der plasmatischen Gerinnung



Quelle: Novo Nordisk, eigene Darstellung

①: Der Komplex aus Faktor VIIIa/IXa lagert sich an aktivierte Thrombozyten an und aktiviert den Faktor X (3, 4). ②: Der Faktor Xa/Faktor Va-Komplex wandelt große Mengen Prothrombin in Thrombin um (③: "Thrombin Burst"). ④: Thrombin wandelt Fibrinogen in Fibrin um (3, 4). ⑤: Thrombin aktiviert den fibrinstabilisierenden Faktor XIII (4).

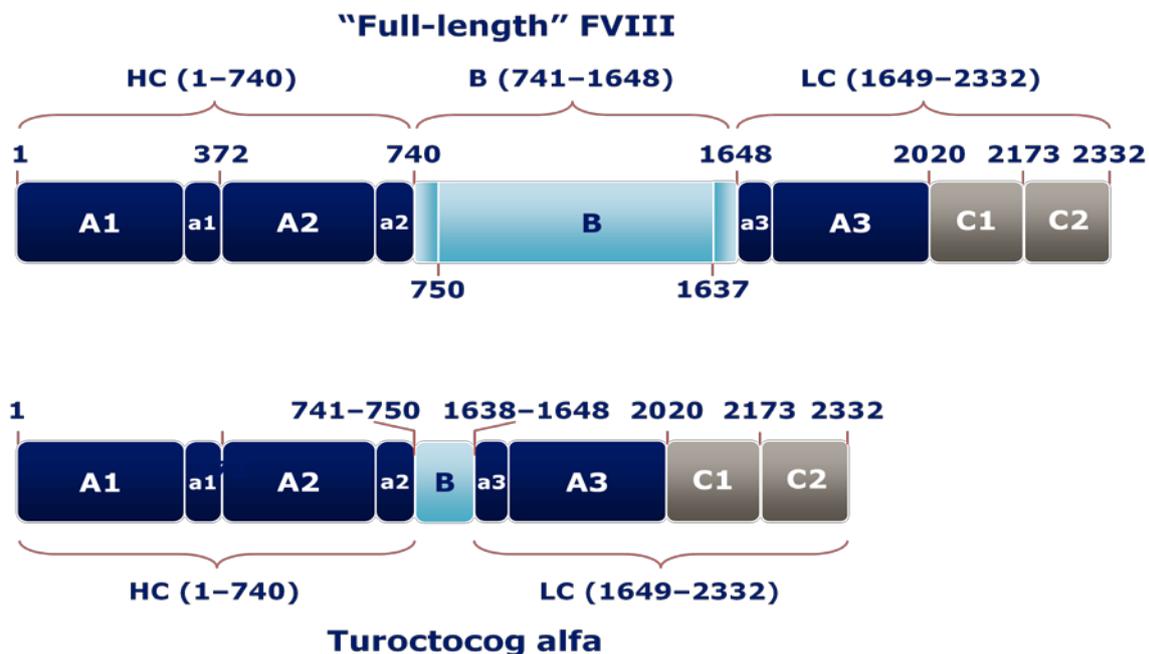
Aktivierter Faktor VIII (Faktor VIIIa) beschleunigt als Kofaktor im Tenasekomplex (bestehend aus Faktor VIIIa und Faktor IXa; Faktor X-Aktivierungskomplex) die katalytische Aktivität von Faktor IXa bei der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa mehr als tausendfach. Bei Fehlen oder Funktionslosigkeit von Faktor VIII oder Faktor IX geht bei der plasmatischen Gerinnung ein wesentlicher Verstärkungsmechanismus verloren, sodass zu wenig Thrombin (Faktor IIa) gebildet wird. In der Folge ist nach erfolgreicher primärer Blutstillung (Zusammenziehen der Gefäße und Thrombozytenaggregation) die plasmatische Gerinnung gestört, sodass Gefäßdefekte nur verzögert oder nicht nachhaltig verschlossen werden können.

Struktur von Turoctocog alfa (NovoEight®)

Turoctocog alfa (NovoEight®) ist ein rekombinant hergestelltes Faktor VIII-Präparat. Wie auch der physiologisch im menschlichen Körper gebildete Faktor VIII enthält das Turoctocog alfa-Molekül die funktionellen Regionen A1, A2, A3, C1 und C2, die teilweise über a1-, a2- und a3-Regionen miteinander verknüpft sind. Der Unterschied zwischen

Turoctocog alfa (NovoEight[®]) und seinem physiologischen Vorbild besteht in der Aminosäuresequenz der B-Domäne, deren Länge von 908 auf 21 Aminosäuren verkürzt wurde. Die Abbildung 2-4 stellt die Struktur von Turoctocog alfa (NovoEight[®]) mit der kürzeren B-Domäne im Vergleich zum physiologisch vorhandenen Faktor VIII („Full-length Faktor VIII“) dar.

Abbildung 2-4: Struktur von Turoctocog alfa (NovoEight[®]) im Vergleich mit dem physiologischen Faktor VIII („Full-length“ FVIII)



HC: Heavy Chain; schwere Kette; LC: Light Chain; leichte Kette; B: A1, A2, A3, B, C1, C2: jeweils Domain-Bezeichnung; a1, a2, a3: jeweils Regionen, über die Domänen miteinander verbunden sind

Quelle: Modifiziert nach (6)

Für die hämostatische Wirkung des Faktor VIIIa ist die B-Domäne nicht notwendig, da die B-Domäne beim Aktivierungsprozess des Faktor VIII zu Faktor VIIIa sowohl beim physiologisch im menschlichen Körper gebildeten Faktor VIII als auch bei Turoctocog alfa (NovoEight[®]) abgespalten wird. Die Aminosäuresequenz der B-Domäne hat demnach keinen Einfluss auf die katalytischen Fähigkeiten des Faktor VIIIa im Tenasekomplex (Faktor VIIIa und Faktor IXa). Die genaue Funktion der B-Domäne ist noch nicht vollständig geklärt, jedoch scheint eine Hauptfunktion in der Vermittlung intrazellulärer Transportprozesse zu liegen (7). Eine direkte Beteiligung der B-Domäne am Gerinnungsprozess ist nach jetzigem Kenntnisstand unwahrscheinlich (8, 9).

Nach Abspaltung der B-Domäne im Rahmen des Aktivierungsprozesses vom Turoctocog alfa-Molekül liegt ein Glykoprotein vor (Faktor VIIIa), welches die gleiche Struktur wie der aktivierte menschliche Faktor VIII hat.

Bezüglich post-translationaler Modifikationen (Veränderungen von Proteinen nach der Synthese in den Zellen) wurde festgestellt, dass die Tyrosin-Sulfatierungsstelle an Tyr1680 (Aminosäurenummer im nativen Voll-Längen-Molekül), die wichtig für die Bindung des von-Willebrand-Faktors (vWF) ist, im Turoctocog alfa-Molekül vollständig sulfatiert wird. Wird einem Hämophilie-Patienten Faktor VIII injiziert, bindet dieser an den endogenen vWF im Blutkreislauf des Patienten, sodass die physiologische Interaktion zwischen Faktor VIII und vWF stattfinden kann (z. B. Stabilisierung von Faktor VIII durch vWF).

Herstellung von Turoctocog alfa (NovoEight®)

Die Herstellung von Turoctocog alfa (NovoEight®) erfolgt mittels rekombinanter DNA-Technologie. Vor seiner post-translationalen Modifikation beträgt die molekulare Masse dieses neuen rekombinant hergestellten Faktor VIII 166 kiloDalton (kDa). Die gentechnische Produktion erfolgt in einer Zelllinie von Ovarzellen des chinesischen Hamsters (chinese hamster ovary cells, CHO). Während des Herstellungsprozesses geben die CHO-Zellen das von ihnen gebildete Protein an das Zellmedium ab. Bei der Sekretion in das Zellmedium wird das ursprüngliche Molekül in eine schwere und eine leichte Kette gespalten. In der schweren Kette ist die verkürzte B-Domäne enthalten. Das Molekulargewicht der schweren Kette beträgt 87 kDa. Die leichte Kette hat ein Molekulargewicht von 79 kDa. Dieses Heterodimer wird über eine nicht-kovalente Bindung wie andere "full-length"-Faktor VIII-Peptide zusammen gehalten. In der Abbildung 2-5 ist der dreidimensionale Aufbau des Moleküls gezeigt.

Abbildung 2-5: Darstellung des dreidimensionalen Aufbaus des Turoctocog alfa-Moleküls. Die schwere Kette ist dunkelblau, die leichte Kette hellblau dargestellt.



Quelle: Novo Nordisk, eigene Darstellung

Das Zellmedium zur Herstellung von Turoctocog alfa (NovoEight[®]) enthält weder humane noch tierische Bestandteile, ist also entsprechend frei von humanem oder tierischem Serumalbumin, sodass eine Kontamination durch Viren oder Prionen nur noch im Falle eines nicht-sterilen Produktionsprozesses möglich wäre. Dieses Restrisiko für eine Erregerübertragung gilt in der Literatur als „theoretisches Risiko“ (10). Dennoch wird bei der Herstellung von Turoctocog alfa (NovoEight[®]) im Rahmen eines aufwendigen fünfstufigen Aufreinigungsverfahrens (s. unter „Reinheit“) eine effektive Viruselimination und -inaktivierung vorgenommen.

Reinheit

Turoctocog alfa (NovoEight[®]) enthält keine potenziell gerinnungsaktiven Begleitproteine. Hierdurch wird sichergestellt, dass mit Turoctocog alfa (NovoEight[®]) bei Patienten mit Hämophilie A alleinig der fehlende Faktor VIII substituiert wird und keine Faktor VIII-unabhängigen gerinnungsaktiven Mechanismen induziert werden. Die hohe Reinheit wird durch einen fünfstufigen Aufreinigungsprozess erreicht, der neben der Reinheit auch der Virusinaktivierung dient.

1. Im ersten Schritt erfolgt die Virusinaktivierung mit einem Solvent-Detergent (S/D)-Verfahren. Das S/D-Verfahren dient der Zerstörung der Lipidhüllen von Viren.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Bei einer Immunaффinitätschromatographie werden Abbauprodukte aus dem Gemisch über einen spezifischen monoklonalen Antikörper entfernt.
3. Zellbestandteile der produzierenden Zellen werden mittels Anionenchromatographie entfernt.
4. Die Nanofiltration mit einer geringen Porengröße von 20 Nanometern (nm) stellt zusätzlich sicher, dass auch sehr kleine virale Bestandteile aus dem Gemisch eliminiert werden. Diese Filtration erhöht die virale Sicherheit von Turoctocog alfa (NovoEight®).
5. Im fünften und letzten Schritt werden Turoctocog alfa-Monomere über eine Gelfiltration isoliert, um unerwünschte Turoctocog alfa-Aggregate zu eliminieren.

Sicherheit

Aufgrund seiner Herstellung und seines fünfstufigen Aufreinigungsverfahrens ist für Turoctocog alfa (NovoEight®) ein Höchstmaß an Sicherheit bzgl. einer möglichen Erregerübertragung gewährleistet. Während der Herstellung wird vollständig auf die Verwendung von tierischen oder menschlichen Bestandteilen verzichtet und dadurch eine mögliche Infektionsquelle ausgeschlossen. Die sich anschließende Aufreinigung des Produktes umfasst zwei Verfahrensschritte, welche gegebenenfalls Erregerbestandteile eliminieren könnten. Mit dem Solvent-Detergent-Verfahren wäre die Zerstörung von Viren mit einer Lipidhülle und in einem weiteren Verfahrensschritt deren Abtrennung gewährleistet. Viren ohne Lipidhülle wie z. B. das Parvovirus B19 können hiermit nicht eliminiert werden. Die Nanofiltration mit einer Porengröße von 20 nm könnte gegebenenfalls kleinere Bestandteile und damit auch Viren ohne Lipidhülle aus dem Produkt entfernen. Diese Kombination aus Herstellung ohne tierische oder menschliche Bestandteile und fünfstufigem Aufreinigungsverfahren, bei dem erstmals ein Filter von 20 nm zur Anwendung kommt, ist unter den derzeit verfügbaren Faktor VIII-Präparaten einmalig und setzt einen neuen Standard.

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.

Neben Turoctocog alfa (NovoEight®) befinden sich derzeit 14 Faktor VIII-Präparate auf dem deutschen Markt, die jeweils zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) zugelassen sind (11):

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Octocog alfa der dritten rFVIII-Generation: Advate[®]
- Octocog alfa der zweiten rFVIII-Generation: Kogenate[®] und Helixate[®] NexGen
- Octocog alfa der ersten rFVIII-Generation: Recombinate Antihämophilie Faktor[®]
- Moroctocog alfa: ReFacto AF[®]
- Neun aus menschlichem Plasma gewonnene Präparate: Beriate[®], Faktor VIII SDH Intersero[®], Fanhdi[®], Haemate[®] P, Haemoctin SDH[®], IMMUNATE STIM plus Immuno[®], Octanate[®], Optivate[®], Wilate[®]

Die jeweiligen Angaben in den Fachinformationen verdeutlichen, dass kein Unterschied bzgl. des über den substituierten Faktor VIII vermittelten Wirkmechanismus besteht (12-25).

Die neun aus Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparate unterscheiden sich hinsichtlich des Gehalts an vWF: Vier Präparate (Beriate[®], Faktor VIII SDH Intersero[®], Haemoctin SDH[®], Octanate[®]) enthalten keinen vWF in pharmakologisch wirksamen Mengen (17-20). Bei den übrigen fünf Präparaten werden z. B. für die Wirkstärke 1000 I.E. Faktor VIII zwischen 600 I.E. vWF (IMMUNATE STIM plus Immuno[®]) und 2400 I.E. vWF (Haemate[®]) angegeben (21-25). Drei von diesen fünf Präparaten (Wilate[®], Haemate[®] P, IMMUNATE STIM plus Immuno[®]) sind zusätzlich zur Behandlung der Hämophilie A auch bei Patienten mit von Willebrand-Syndrom zugelassen (21, 22, 24).

Neben den Faktor VIII-Präparaten kann das Vasopressin-Analogon Desmopressin bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hämophilie A bei ausreichender Wirksamkeit bei kleinen chirurgischen Eingriffen angewendet werden. Desmopressin steigert den Faktor VIII-Spiegel um das Drei- bis Fünffache (26). Da sich das Anwendungsgebiet von Turoctocog alfa (NovoEight[®]) im Gegensatz zu Desmopressin auf substitutionspflichtige Hämophilie A-Patienten bezieht, wird von einer näheren Darstellung von Desmopressin abgesehen.

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight [®] kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	13.11.2013	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Das zugelassene Anwendungsgebiet entspricht dem Wortlaut der Fachinformation, bzw. der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC, Summary of Product Characteristics) von Turoctocog alfa (NovoEight[®]) (1, 27).

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 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	Nicht zutreffend
Nicht zutreffend	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

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
USA	<p>Novoeight is an Antihemophilic Factor (Recombinant) indicated for use in adults and children with hemophilia A for:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Control and prevention of bleeding • Perioperative management • Routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes. <p>Novoeight is not indicated for the treatment of von Willebrand disease.</p> <p>NovoEight® ist ein rekombinater Antihämophiler Faktor zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Hämophilie A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungen • zum perioperativen Management • zur regelmäßigen Prophylaxe, um Blutungen zu verhindern oder in der Häufigkeit zu reduzieren <p>NovoEight® ist nicht zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit indiziert.</p>	16.10.2013	A
<p>a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

USA: FDA NovoNordisk: Packungsbeilage NovoEight® (28)

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 zum Wirkmechanismus und zur Herstellung von Turoctocog alfa (NovoEight®) wurden auf der Grundlage der Fachinformation, von Primär- und Sekundärliteratur sowie von Publikationen von Novo Nordisk gemacht. Die Angaben zu anderen in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen sind den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf den Daten der internen Datenbanken von Novo Nordisk sowie der Fachinformation und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Turoctocog alfa (NovoEight®).

Zur Ermittlung des internationalen Zulassungsstatus von Turoctocog alfa (NovoEight®) wurde eine interne Abfrage durchgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Novo Nordisk A/S. Fachinformation. NovoEight® 250/ 500/ 1500/ 2000 /3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Bagsvaerd, Dänemark: Novo Nordisk A/S; Stand: November 2013.
2. Kemkes-Matthes B, Oehler G, Kujath P, Spannagel U. Kapitel 3 Blutungsneigungen-Hämorrhagische Diathesen. In: Kemkes-Matthes B, Oehler G, editors. Blutgerinnung und Thrombose. Stuttgart: Thieme-Verlag; 2001. p. 35-68.
3. Monroe DM, Hoffman M. What does it take to make the perfect clot? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(1):41-8.
4. Hoffman M, Monroe DM, 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85(6):958-65.
5. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cell to platelets. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996 Jun;7(4):459-64.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6. Thim L, Vandahl B, Karlsson J, Klausen NK, Pedersen J, Krogh TN, et al. Purification and characterization of a new recombinant factor VIII (N8). *Haemophilia*. 2009;16(2):349-59.
7. Pipe SW. Functional roles of the factor VIII B domain. *Haemophilia*. 2009 Nov;15(6):1187-96.
8. Burke RL, Pachl C, Quiroga M, Rosenberg S, Haigwood N, Nordfang O, et al. The functional domains of coagulation factor VIII:C. *J Biol Chem*. 1986 Sep 25;261(27):12574-8.
9. Pittman DD, Kaufman RJ. Site-directed mutagenesis and expression of coagulation factors VIII and V in mammalian cells. *Methods Enzymol*. 1993;222:236-60.
10. Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A, Letowska M, Mital A, Podolak-Dawidziak M, et al. Therapeutic properties and safety of recombinant factor VIII and factor IX. *Pol Arch Med Wewn*. 2009 Jun;119(6):403-9.
11. Lauer-Taxe Online. Faktor VIII Präparate Stand: 1 Dezember 2013.
12. Baxter AG. Fachinformation. ADVATE® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./1500 I.E./2000 I.E./2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Wien, Österreich: Baxter AG; Stand: Juli 2012.
13. Bayer Pharma AG. Fachinformation. Helixate® NexGen 1000 I.E. Berlin, Germany: Bayer Pharma AG; Stand: April 2012.
14. Bayer Pharma AG. Fachinformation. KOGENATE® Bayer 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Berlin, Germany: Bayer Pharma AG; Stand: April 2012.
15. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000. Unterschleißheim: Baxter Deutschland GmbH; Stand: Februar 2011.
16. Pfizer Limited. Fachinformation. ReFacto AF® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Sandwich/Kent, UK: Pfizer Limited; Stand: August 2012.
17. CSL Behring GmbH. Fachinformation. Beriate® 250/500/1000. Marburg: CSL Behring GmbH; Stand: Dezember 2011.
18. Intersero GmbH. Fachinformation. Faktor VIII SDH Intersero. Walluf: Intersero GmbH; Stand: Juni 2011.
19. Biotest Pharma GmbH. Fachinformation. Haemoctin® SDH 250/500/1000. Dreieich: Biotest Pharma GmbH; Stand: Juni 2011.
20. Octapharma GmbH. Fachinformation. OCTANATE 250/500/1000. Langenfeld: Octapharma GmbH; Stand: Mai 2011.
21. Octapharma GmbH. Fachinformation. Wilate 450/900. Langenfeld: Octapharma GmbH; Stand: November 2010.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

22. Baxter Deutschland GmbH. Fachinformation. IMMUNATE STIM plus 250 I.E./500 I.E./1000 I.E. Immuno. Unterschleißheim: Baxter Deutschland GmbH; Stand: Juli 2012.
23. Grifols Deutschland GmbH. Fachinformation. Fanhdi® 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./1500 I.E. Frankfurt: Grifols Deutschland GmbH; Stand: November 2011.
24. CSL Behring GmbH. Fachinformation. Haemate® P 250/500/1000. Marburg: CSL Behring GmbH; Stand: April 2012.
25. Bio Products Laboratory Limited. Fachinformation. Optivate® 250 I.E., 500 I.E., 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Humaner Blutgerinnungsfaktor VIII. Elstree, United Kingdom: Bio Products Laboratory Limited; Stand: Juni 2012.
26. Ferring Arzneimittel GmbH. Fachinformation. MINIRIN® parenteral. Kiel, Deutschland: FERRING Arzneimittel GmbH; Stand: September 2011.
27. Novo Nordisk. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2013. Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131113127003/anx_127003_de.pdf.
28. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information. NovoEight®, Antihemophilic Factor (Recombinant), For Intravenous Injection. Lyophilized Powder for Solution 201x [cited 2013 12 09]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM371094.pdf>.