

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nonacog beta pegol (Refixia[®])

Novo Nordisk Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.10.2017

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	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

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 IX-Produkte.....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Gerinnungsmodell auf Zellbasis	7
Abbildung 2-2: Aufbau von N9-GP mit verlängerter Halbwertszeit	8
Abbildung 2-3: Intra- und Extravaskuläres Faktor IX-Reservoir.	9
Abbildung 2-4: Faktor IX-Aktivitätslevel von Nonacog beta pegol (Refixia®)	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AP	Aktivierungspeptid
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BÄK	Bundesärztekammer
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EU	Europäische Union
FIX	(Blutgerinnungs-)Faktor IX
FIXa	Aktivierter (Blutgerinnungs-)Faktor IX
FVIIa	Aktivierter (Blutgerinnungs-)Faktor VII
FXa	Aktivierter (Blutgerinnungs-)Faktor X
I.E.	Internationale Einheiten
kDa	Kilodalton
PEG	Polyethylenglycol
PZN	Pharmazentralnummer
rFIX	Rekombinanter (Blutgerinnungs-)Faktor IX
SOBI	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
TF	Gewebefaktor (Tissue Factor)
vWF	Von-Willebrand-Faktor
WFH	Weltverband der Hämophilie-Patienten (World Federation of Hemophilia)

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:	Nonacog beta pegol
Handelsname:	Refixia®
ATC-Code:	B02BD04

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
13451425	EU/1/17/1193/001	500 I.E.	1Stück
13451454	EU/1/17/1193/002	1.000 I.E.	1Stück
13451460	EU/1/17/1193/003	2.000 I.E.	1Stück

Abkürzungen: I.E.: Internationale Einheiten; 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.

Nonacog beta pegol (Refixia[®]) gehört der pharmakotherapeutischen Gruppe der Antihämorrhagika an und substituiert mangelnden oder fehlenden Blutgerinnungsfaktor IX (FIX) bei Patienten mit Hämophilie B (kongenitaler Faktor IX-Mangel). Dementsprechend wird Nonacog beta pegol (Refixia[®]) zur akuten Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit erblich bedingter Hämophilie B eingesetzt.

Faktor IX, auch antihämophiles Globulin B oder als Christmas-Faktor bezeichnet, ist ein Koagulation-Vitamine (Vitamin K)-abhängiges einkettiges Glykoprotein und eine entscheidende Protease des hämostatischen Systems (Novo Nordisk 2017; Østergaard 2011). Faktor IX wird in der Leber als 461 Aminosäuren lange Vorstufe synthetisiert und im Anschluss extensiven Modifikationen unterzogen. Faktor IX ist ein kleines Protein mit etwa 56 Kilodalton (kDa) und einer von mehr als 10 verschiedenen Faktoren, die an der Gerinnungskaskade beteiligt sind (Novo Nordisk 2017). Im Verlauf der Gerinnungskaskade, die mit dem Auftreten einer Gefäßverletzung initiiert wird, erfolgt die Aktivierung von Faktor IX durch den aktivierten Faktor XI (FXa) und den aktivierten Faktor VII (FVIIa)/Gewebefaktor (Tissue Factor, TF)-Komplex. Sind Phospholipide und Calciumionen als weitere Cofaktoren vorhanden, aktiviert FIXa gemeinsam mit dem aktivierten Faktor VIII den Faktor X (FXa), wodurch der Tenasekomplex entsteht. Dieser besteht aus dem aktivierten Faktor IX, dem aktivierten Faktor VIII, Phospholipiden und Calciumionen. In ex vitro Modellen konnte nachgewiesen werden, dass die Bildung des Tenasekomplexes der Schritt in der Thrombingenese ist, von dem die Geschwindigkeit des Gerinnungsprozesses abhängt (Hoffman 1995; Mann 1999). FXa wandelt Prothrombin in Thrombin um, welches die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin und dadurch die Entstehung eines Gerinnsels katalysiert (Novo Nordisk 2017).

Hämophilie B ist eine X-chromosomal vererbte Blutgerinnungsstörung, bei der es aufgrund einer Mutation des Faktor IX-Gens zu einem Faktor IX-Mangel kommt, wodurch der normale Gerinnungsprozess gestört wird (Abbildung 2-1).

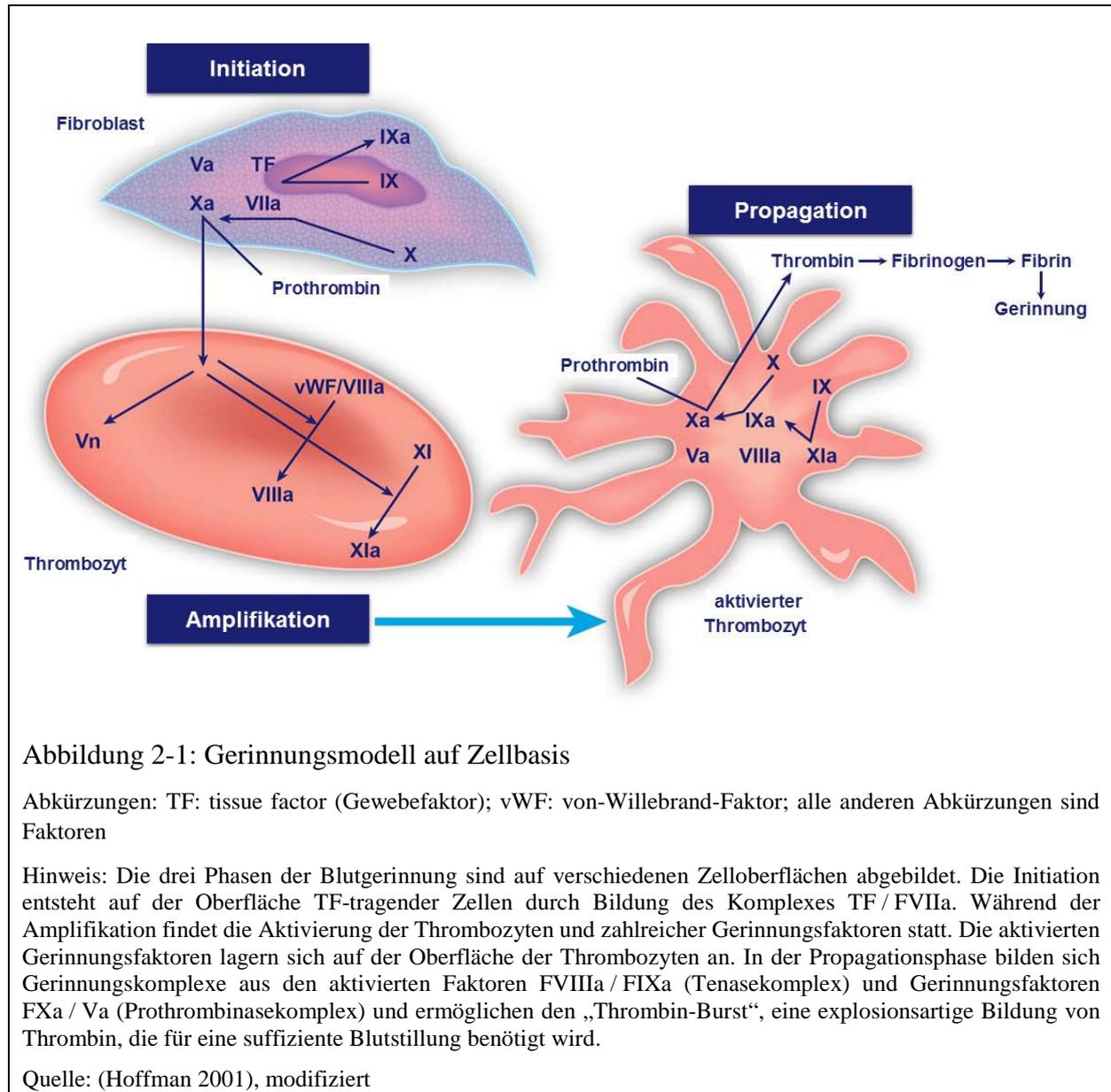


Abbildung 2-1: Gerinnungsmodell auf Zellbasis

Abkürzungen: TF: tissue factor (Gewebefaktor); vWF: von-Willebrand-Faktor; alle anderen Abkürzungen sind Faktoren

Hinweis: Die drei Phasen der Blutgerinnung sind auf verschiedenen Zelloberflächen abgebildet. Die Initiation entsteht auf der Oberfläche TF-tragender Zellen durch Bildung des Komplexes TF / FVIIa. Während der Amplifikation findet die Aktivierung der Thrombozyten und zahlreicher Gerinnungsfaktoren statt. Die aktivierten Gerinnungsfaktoren lagern sich auf der Oberfläche der Thrombozyten an. In der Propagationsphase bilden sich Gerinnungskomplexe aus den aktivierten Faktoren FVIIIa / FIXa (Tenasekomplex) und Gerinnungsfaktoren FXa / Va (Prothrombinasekomplex) und ermöglichen den „Thrombin-Burst“, eine explosionsartige Bildung von Thrombin, die für eine suffiziente Blutstillung benötigt wird.

Quelle: (Hoffman 2001), modifiziert

In den meisten Fällen kann die genetische Ursache der Hämophilie B bestimmt werden. So konnten in einer Arbeit in über 97 % der untersuchten Fälle die ursächlichen Mutationen ermittelt werden, lediglich in weniger als 3 % der Fälle blieb die Ursache ungeklärt (Goodeve 2015). Dabei sind bei Hämophilie B Punktmutationen besonders häufig. Diese führen meistens zu sogenannten „nonsense“ oder „missense“ Mutationen. Da hierbei sehr oft ein grundsätzlich als Faktor IX erkennbares, aber nicht funktionales Protein entsteht, wird vermutet, dass dies der Grund dafür ist, dass bei Hämophilie B Hemmkörper seltener auftreten (etwa 1 % – 5 % der

Fälle) als bei Hämophilie A, bei der oft weitreichende Inversionen des Gens ursächlich sind. Die Prädominanz von Punktmutationen in der Hämophilie B bedingt auch die vergleichsweise hohe Rate an Neumutationen bei Kindern, die in eine Familie ohne Genträger des Gendefekts hineingeboren werden (Goodeve 2015; Nazeef 2016). Nur bei etwa 50 % der Patienten mit Hämophilie B gibt es eine ursächliche familiäre Konstellation.

Als unmittelbare physiologische Folge der aus dem Faktor IX-Mangel resultierenden Blutgerinnungsstörung entstehen entweder spontan oder als Antwort auf ein Trauma starke Blutungen in Gelenken, Muskeln oder inneren Organen. Behandelt werden diese durch die Substitution von Faktor IX, also durch eine temporäre Korrektur des Faktor IX-Mangels und damit der Blutungsneigung (Novo Nordisk 2017; Østergaard 2011). Somit besteht das therapeutische Ziel in der Vermeidung von Blutungen und der Behandlung von Blutungen aufgrund von Traumata durch Substitution des fehlenden Faktors. Sekundäres Ziel ist die Vermeidung von Komplikationen und Folgeschäden. Insbesondere soll die Gelenkfunktionalität erhalten werden. Eine in diesem Sinn erfolgreiche Therapie ermöglicht es Betroffenen, an normalen sozialen Aktivitäten teilzunehmen und stärkt sowohl die psychologische als auch körperliche Gesundheit. Diese Verbesserungen tragen unmittelbar zu einer Erhöhung der Lebensqualität bei (BÄK 2014; Srivastava 2013).

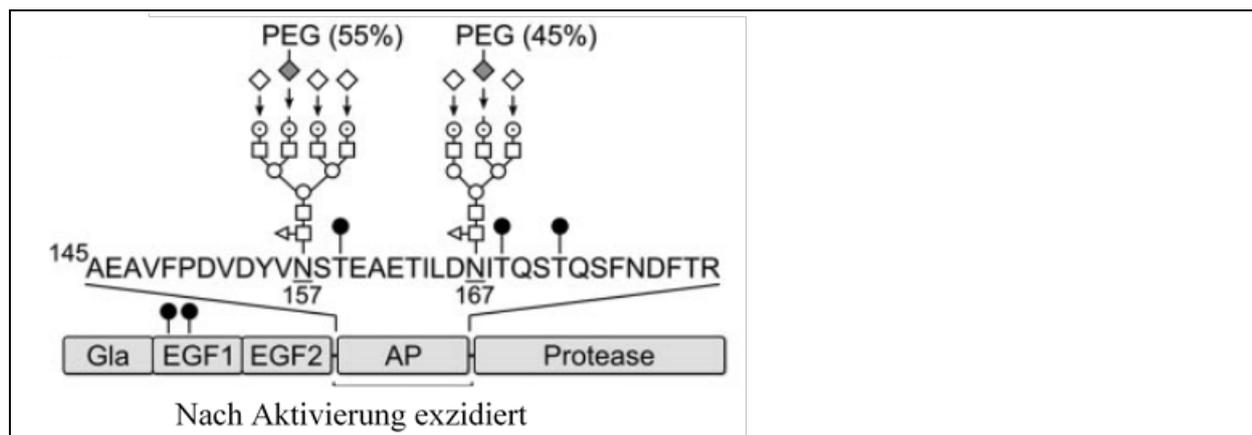


Abbildung 2-2: Aufbau von N9-GP mit verlängerter Halbwertszeit

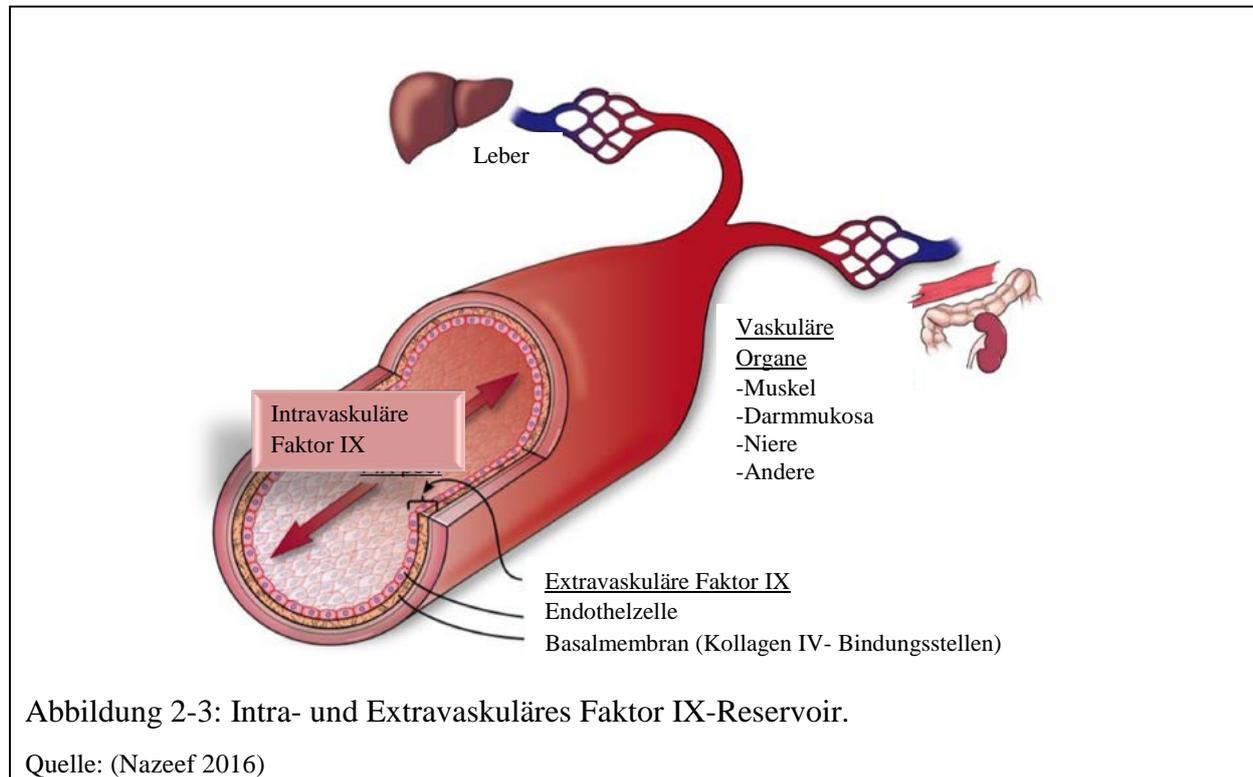
Hinweis: Domänenstruktur von N9 und Position der identifizierten N- und O-gebundenen (●) Kohlenhydrate. Die 2 N-gebundenen Glykane im Aktivierungspeptid (AP) sind vorwiegend kernfukosylierte drei- und fünfarmige komplexe Strukturen, die aus Fucose (\triangleleft), N-Acetylglucosamin (\square), Mannose (\circ), Galaktose (\odot), und Sialinsäure (\diamond) zusammengesetzt sind. Enzymatische Übertragung von 40k-PEG-Salinsäure zum desilierten N9, und Sialylierung der verbleibenden exponierten Galaktose werden durch Pfeile angezeigt. Die proportionalen Ausmaße des PEG zwischen den 2 N-Glykanen werden in Klammern dargestellt.

Quelle: (Østergaard 2011)

Nonacog beta pegol (Refixia[®]) ist ein gereinigtes rekombinantes humanes Faktor IX-Molekül (rFIX), dessen inaktiver Anteil mit einem 40 kDa Polyethylenglycol (PEG)-Molekül kovalent verbunden ist. Nach Aktivierung von Nonacog beta pegol (Refixia[®]) wird das Aktivierungspeptid, zusammen mit dem PEG-Anteil, abgespalten und das native Faktor IX-Molekül zurückbehalten (Collins 2014; Negrier 2011; Novo Nordisk 2017).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Da das Faktor IX-Protein mit 56 kDa sehr klein ist, kann es sich sowohl im intravaskulären als auch im extravaskulären Bereich aufhalten. Dies führt dazu, dass sich ein Reservoir von Faktor IX im extravaskulären Bereich bildet und hierdurch der Blutgerinnungskaskade nicht unmittelbar zur Verfügung steht. Analysen haben gezeigt, dass der extravaskuläre Bereich im Vergleich zum zirkulierenden Faktor IX bis zu dreimal so viel Faktor IX enthalten kann, welches reversibel an das vaskuläre Endothelium und die subendotheliale extrazelluläre Matrix gebunden ist.



Durch das PEG-Molekül wird verhindert, dass sich Nonacog beta pegol (Refixia®) in demselben Umfang im extravaskulären Bereich anlagert. Hierdurch werden die Recovery, also der maximale Anstieg der Faktor IX-Aktivität im Plasma nach Verabreichung einer bestimmten Menge von Faktor IX pro Kilogramm Körpergewicht, und die Halbwertszeit des Faktors im Plasma deutlich erhöht.

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Faktor IX-Präparate werden entweder aus Humanplasma gewonnen oder rekombinant hergestellt. Für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B sind in Deutschland neben Nonacog beta pegol (Refixia[®]) derzeit sechs plasmatische und vier rekombinante Faktor IX-Präparate zugelassen (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Faktor IX-Produkte

Halbwertszeit verlängerte rekombinante BlutGerrinnungsfaktor IX-Konzentrate	Rekombinante BlutGerrinnungsfaktor IX-Konzentrate	Plasmatische BlutGerrinnungsfaktor IX-Konzentrate
Alprolix [®] (Eftrenonacog alfa) (SOBI 2016) Idelvion [®] (Albutrepenonacog alfa) (CSL Behring 2016)	BeneFIX [®] (Nonacog alfa) (Pfizer 2017) Rixubis [®] (Nonacog gamma) (Baxalta - Shire 2016b)	AlphaNine [®] (Grifols 2016) Berinin [®] P (CSL Behring 2016a) Haemonine [®] (Biotest 2017) Immunine [®] (Baxalta - Shire 2016a) Mononine [®] (CSL Behring 2015) Octanine [®] F (Octapharma 2016)

Alle zugelassenen Faktor IX-Präparate dienen der Substitutionstherapie bei mangelndem oder fehlendem Faktor IX. Die meisten Faktor IX-Präparate verfügen über eine Halbwertszeit zwischen 17 und 30 Stunden und werden daher zur Blutungsprophylaxe üblicherweise alle drei bis vier Tage injiziert, um den Faktor IX-Aktivitätslevel im Blutplasma über 1 % zu halten (Baxalta - Shire 2016a, 2016b; Biotest 2017; CSL Behring 2016a, 2015, 2016; Grifols 2016; Octapharma 2016; SOBI 2016). Die neueren rFIX-Präparate, Albutrepenonacog alfa (Idelvion[®]) und Eftrenonacog alfa (Alprolix[®]), weisen demgegenüber eine verlängerte Halbwertszeit auf und sind üblicherweise einmal wöchentlich zu verabreichen, wobei bei gut eingestellten Patienten ein Behandlungsintervall von bis zu 10 (Alprolix[®]) bzw. 14 Tagen (Idelvion[®]) möglich ist (CSL Behring 2016; SOBI 2016).

Das pharmakokinetische Profil von Refixia[®] zeigt ebenfalls eine deutlich verlängerte Halbwertszeit gegenüber den konventionellen Faktor IX-Präparaten sowie mittlere Faktoraktivitätslevel im zugelassenen Dosierungsbereich von 15 % über alle Altersgruppen und bis zu 29 % bei Erwachsenen. Derartige Talspiegel sind mit anderen Faktor IX-Produkten in zulassungskonformer Dosierung nicht erzielbar und liegen zwischen den Injektionszeitpunkten kontinuierlich in bzw. über einen großen Zeitraum deutlich über dem Zielwertbereich von 15 %, der vom Weltverband für Hämophilie (World Federation of Hemophilia, WFH) als ideal zur Vermeidung von Gelenkblutungen genannt wird (Skinner 2012). Der Faktoraktivitätslevel liegt bei einmal wöchentlicher Gabe von Refixia[®] (40 IU/kg Körpergewicht) über 5-6 Tage in einem Bereich von über 40% („Nicht-Hämophilie-Bereich“) (Shapiro 2012; Zhang 2016). Die verlängerte Halbwertszeit und die beobachteten hohen Faktoraktivitätslevel (Recovery) erlauben zudem eine prophylaktische Verabreichung einmal pro Woche (Carcao 2016; Collins 2014; Negrier 2011).

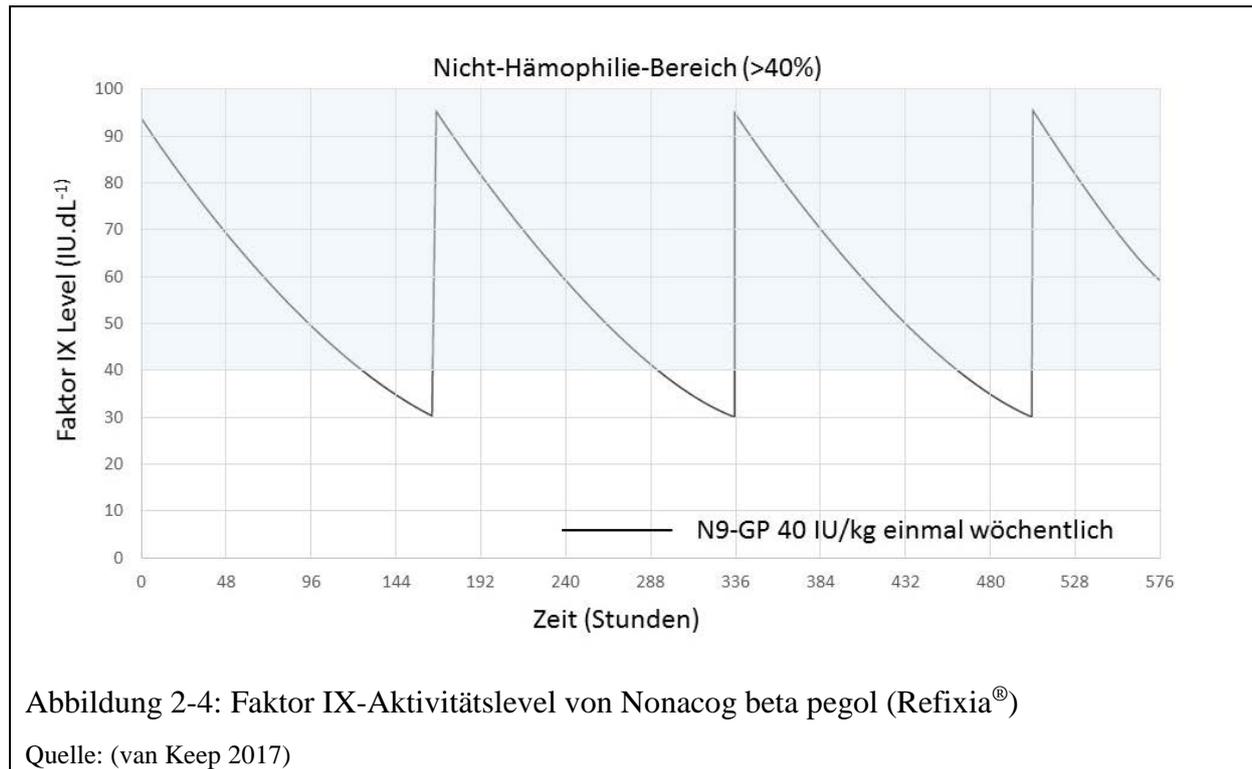


Abbildung 2-4: Faktor IX-Aktivitätslevel von Nonacog beta pegol (Refixia®)

Quelle: (van Keep 2017)

Etwa 3-5% aller Patienten mit Hämophilie B entwickeln insbesondere zu Beginn einer Faktor IX-Behandlung Hemmkörper gegen Faktor IX, die mit leichten bis schweren allergischen Reaktionen assoziiert sein und zur Inaktivierung von Faktor IX führen können (Santagostino 2013). Solche Patienten leiden verstärkt unter den Komplikationen ihrer Hämophilie und sind in den Aktivitäten ihres täglichen Lebens eingeschränkter als Patienten ohne Hemmkörper (DiMichele 2008). In den bisherigen klinischen Studien zu Nonacog beta pegol (Refixia®) entwickelte kein Patient Hemmkörper gegen Faktor IX (Collins 2014; Mancuso 2014; Negrier 2016; Young 2016).

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 B (angeborener Faktor IX-Mangel)	nein	02.06.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von Refixia[®] entnommen (Novo Nordisk 2017).

Die Informationen zum Datum der Zulassungserteilung entstammen den Internetseiten der Europäischen Kommission „Community Register of medicinal products for human use“ (<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/>) und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

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
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen

Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die Herstellerinformationen zum Arzneimittel (Stand Juni 2017) und zu den anderen im Indikationsgebiet in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen (Stand August 2017), die in diesem Modul zitiert werden, basieren auf dem Fachinformationsverzeichnis Deutschland. Die in Deutschland zugelassenen Faktor IX-Produkte wurden über die Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts (<http://www.pei.de>) identifiziert.

Zu Abschnitt 2.1.2 – Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels – erfolgte eine orientierende Literaturrecherche unter Verwendung relevanter Schlagwörter in den Datenbanken MEDLINE und PubMed, im Internet über Suchmaschinen wie Google und in anschließenden Handrecherchen.

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. Baxalta - Shire 2016a. *Fachinformation IMMUNINE 600 I.E. / 1200 I.E.: Stand Juli 2016.* Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/pdf/014314>, abgerufen am: 21.03.2017.
2. Baxalta - Shire 2016b. *Fachinformation RIXUBIS: Stand März 2016.* Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
3. Biotest 2017. *Fachinformation Haemonine® 500/1000: Stand Februar 2017.* Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
4. Bundesärztekammer (BÄK) 2014. *Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - 4. aktualisierte und überarbeitete Auflage, 2014: Herausgegeben vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats.* Verfügbar unter: http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf, abgerufen am: 10.08.2017.

5. Carcao M., Zak M., Abdul Karim F. et al. 2016. *Nonacog beta pegol in previously treated children with hemophilia B: results from an international open-label phase 3 trial*. Journal of thrombosis and haemostasis 14 (8), S. 1521–1529.
6. Collins P. W., Young G., Knobe K. et al. 2014. *Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial*. Blood 124 (26), S. 3880–3886.
7. CSL Behring 2016a. *Fachinformation Berinin® P 600/1200: Stand April 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
8. CSL Behring 2015. *Fachinformation Mononine® 500/1000: Stand September 2015*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
9. CSL Behring 2016. *Fachinformation IDELVION 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand März 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/021086>, abgerufen am: 23.08.2017.
10. DiMichele D. M. und World Federation of Hemophilia (WFH) 2008. *Inhibitors in Hemophilia: A Primer. 4th ed. TREATMENT OF HEMOPHILIA No 7*. Verfügbar unter: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1122.pdf>, abgerufen am: 10.08.2017.
11. Goodeve A. C. 2015. *Hemophilia B: molecular pathogenesis and mutation analysis*. Journal of thrombosis and haemostasis 13 (7), S. 1184–1195.
12. Grifols 2016. *Fachinformation AlphaNine® 500/1000: Stand Dezember 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
13. Hoffman M. und Monroe D. M., III 2001. *A Cell-based Model of Hemostasis*. Thrombosis and haemostasis 85 (6), S. 958–965.
14. Hoffman M., Monroe D. M., III, Oliver J. A. et al. 1995. *Factors IXa and Xa Play Distinct Roles in Tissue Factor-Dependent Initiation of Coagulation*. Blood 86 (5), S. 1794–1801.
15. Mancuso M. E. 2014. *GlycoPEGylated factor IX: a new step forward*. Blood 124 (26), S. 3836–3837.
16. Mann K. G. 1999. *Biochemistry and Physiology of Blood Coagulation*. Thrombosis and haemostasis 82 (2), S. 165–174.
17. Nazeef M. und Sheehan J. P. 2016. *New developments in the management of moderate-to-severe hemophilia B*. Journal of Blood Medicine 7, S. 27–38.
18. Negrier C., Knobe K., Tiede A. et al. 2011. *Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B*. Blood 118 (10), S. 2695–2701.
19. Negrier C., Young G., Abdul Karim F. et al. 2016. *Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX (nonacog beta pegol) in haemophilia B: assessment of target joints in multinational phase 3 clinical trials*. Haemophilia 22 (4), S. 507–513.
20. Novo Nordisk 2017. *Fachinformation Refixia (Nonacog beta pegol): Stand 00.00.2017*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 00.00.2017.

21. Octapharma 2016. *Fachinformation OCTANINE® 500/1000: Stand Februar 2016*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014881>, abgerufen am: 21.02.2017.
22. Østergaard H., Bjelke J. R., Hansen L. et al. 2011. *Prolonged half-life and preserved enzymatic properties of factor IX selectively PEGylated on native N-glycans in the activation peptide*. *Blood* 118 (8), S. 2333–2341.
23. Pfizer 2017. *Fachinformation BeneFIX® 250/500/1000/1500/2000/3000 I.E.: Stand Juni 2017*. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/004652>, abgerufen am: 23.08.2017.
24. Santagostino E. und Fasulo M. R. 2013. *Hemophilia A and Hemophilia B: Different Types of Diseases?* *Seminars in thrombosis and hemostasis* 39 (7), S. 697–701.
25. Shapiro A. D., Ragni M. V., Valentino L. A. et al. 2012. *Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients*. *Blood* 119 (3), S. 666–672.
26. Skinner M. W. 2012. *WFH: Closing the global gap - achieving optimal care*. *Haemophilia* 18 (Suppl 4), S. 1–12.
27. Srivastava A., Brewer A. K., Mauser-Bunschoten E. P. et al. 2013. *Guidelines for the management of hemophilia*. *Haemophilia* 19 (1), S. e1-47.
28. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (SOBI) 2016. *Fachinformation ALPROLIX: Stand September 2016*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160512134493/anx_134493_de.pdf, abgerufen am: 21.03.2017.
29. van Keep M. 2017. *A new modeling approach allowing prediction and comparison of the long-term outcomes of treatments for hemophilia B*. *J. Comp. Eff. Res.* 2017 (Epub ahead of print), S. 10.2217/cer-2017-0028.
30. Young G., Collins P. W., Colberg T. et al. 2016. *Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigmTM4)*. *Thrombosis research* 141, S. 69–76.
31. Zhang Y., Roberts J., Bensen-Kennedy D. et al. 2016. *Population pharmacokinetics of a new long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein for patients with severe hemophilia B*. *Journal of thrombosis and haemostasis* 14 (11), S. 2132–2140.