

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.08.2023

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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

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	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Blutgerinnungskaskade	7
Abbildung 2-2: Störung der Blutgerinnungskaskade bei Hämophilie B (und Hämophilie A).....	8
Abbildung 2-3: Schematische Darstellung des Recyclings von Fc-Fusionsproteinen via IgG-FcRn.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EHL-rFIX	Rekombinante FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (Extended-Half-Life)
Fc	Fragment crystallisable
FcRn	Neonataler Fc-Receptor
FIX	Gerinnungsfaktor IX
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
I. E.	Internationale Einheit
IgG	Immunglobulin G
kb	Kilo-Basenpaare
pdFIX	Humanplasmatische FIX-Präparate (plasma-derived FIX)
PZN	Pharmazentralnummer
SHL-rFIX	Rekombinante FIX-Präparate mit Standardhalbwertszeit (Standard-Half-Life)
TF	Tissue Factor

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:	Eftrenonacog alfa
Handelsname:	ALPROLIX®
ATC-Code:	B02BD04
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11711098	EU/1/16/1098/001	250 I. E. Pulver und Lösung zur Injektion	1 Durchstechflasche
11711106	EU/1/16/1098/002	500 I. E. Pulver und Lösung zur Injektion	1 Durchstechflasche
11711112	EU/1/16/1098/003	1000 I. E. Pulver und Lösung zur Injektion	1 Durchstechflasche
11711135	EU/1/16/1098/004	2000 I. E. Pulver und Lösung zur Injektion	1 Durchstechflasche
11711158	EU/1/16/1098/005	3000 I. E. Pulver und Lösung zur Injektion	1 Durchstechflasche
I. E.: Internationale Einheit			

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.

Physiologie der Blutgerinnung

Die Hämostase beschreibt den Vorgang, durch den Blutungen im Körper gestillt werden. Bei der normalen Hämostase (sekundäre Hämostase) wird bei der Beschädigung eines Gefäßes die Gerinnungskaskade aktiviert, die letztendlich in der Bildung eines stabilen Fibringerinnsels resultiert, wodurch Blutungen gestoppt werden können [1]. An dieser Gerinnungskaskade sind mehr als zehn verschiedene Gerinnungsfaktoren beteiligt.

Die Gerinnungsfaktoren VIII (FVIII) und IX (FIX) sind zwei essentielle Komponenten dieser Kaskade. Dabei wird FIX seinerseits durch aktivierten Faktor XI aktiviert um anschließend mit Hilfe des aktivierten Kofaktors FVIII in räumliche Nähe zum Zymogen Faktor X gebracht zu werden. Im nächsten Schritt katalysiert aktivierter FIX die Aktivierung von Faktor X. Dieser Gerinnungsfaktor ist notwendig, um Prothrombin in Thrombin umzuwandeln, das dann seinerseits die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin katalysiert. Dies initiiert die Bildung eines Gerinnsels (siehe Abbildung 2-1).

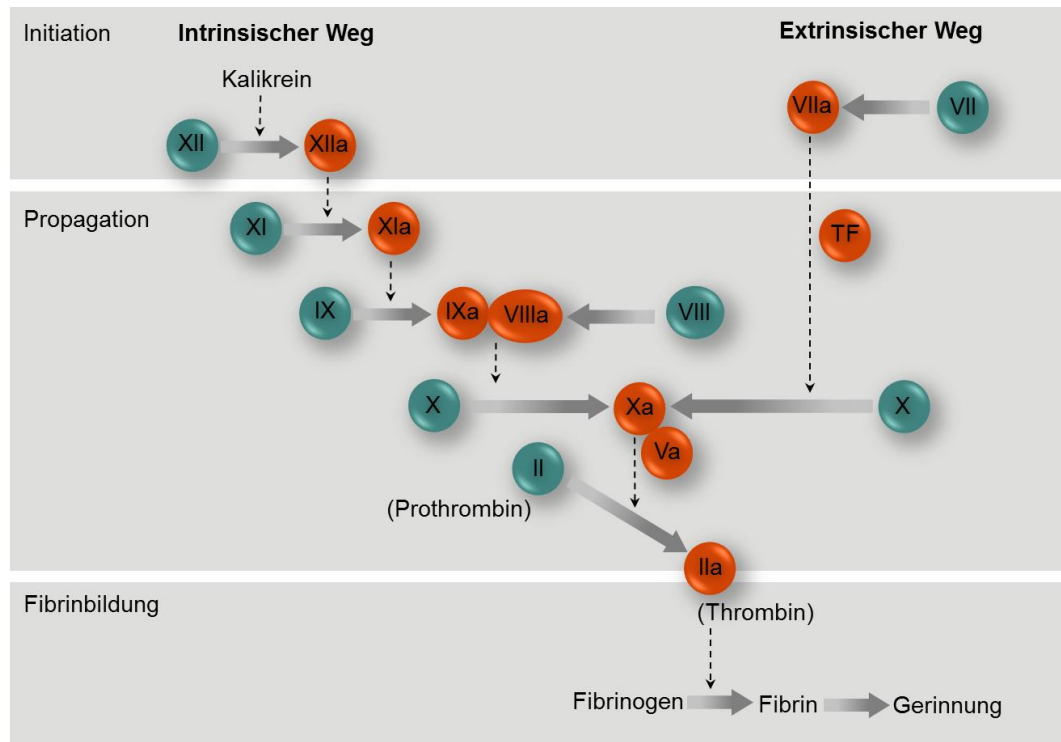


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Blutgerinnungskaskade

Nach [2, 3]; a: aktivierter Faktor; TF: Tissue Factor

Pathophysiologie der Hämophilie

Ist diese Gerinnungskaskade gestört, können selbst kleine Traumata schwere Blutungen verursachen, was zum Krankheitsbild der Hämophilie führt. Es gibt drei Formen der Hämophilie (A, B und C). Dabei ist die Hämophilie A mit einer Mutation im Gen für Faktor VIII die häufigste der drei Erkrankungen und macht ungefähr 80 – 85 % der Fälle aus [4, 5]. Die Hämophilie C mit einer Mutation im Faktor-XI-Gen ist sehr selten. Der Großteil der übrigen 15 – 20 % der Fälle sind daher Patienten mit Hämophilie B, die durch Mutationen im Gen für FIX verursacht wird [6] (siehe Abbildung 2-2).

Die Gene für FVIII und FIX liegen beide auf dem X-Chromosom, weshalb Hämophilie A und Hämophilie B X-chromosomal rezessiv vererbt werden und daher vor allem Jungen und Männer betroffen sind. FIX ist eine Serinprotease, die aus 415 Aminosäuren besteht und in der Leber synthetisiert wird [2]. Das FIX-kodierende Gen ist dabei 33,5 Kilobasenpaare lang und weist 8 Exons auf, womit es im Vergleich zu FVIII (186 Kilobasenpaare und 26 Exons) bedeutend kleiner und weniger komplex ist.

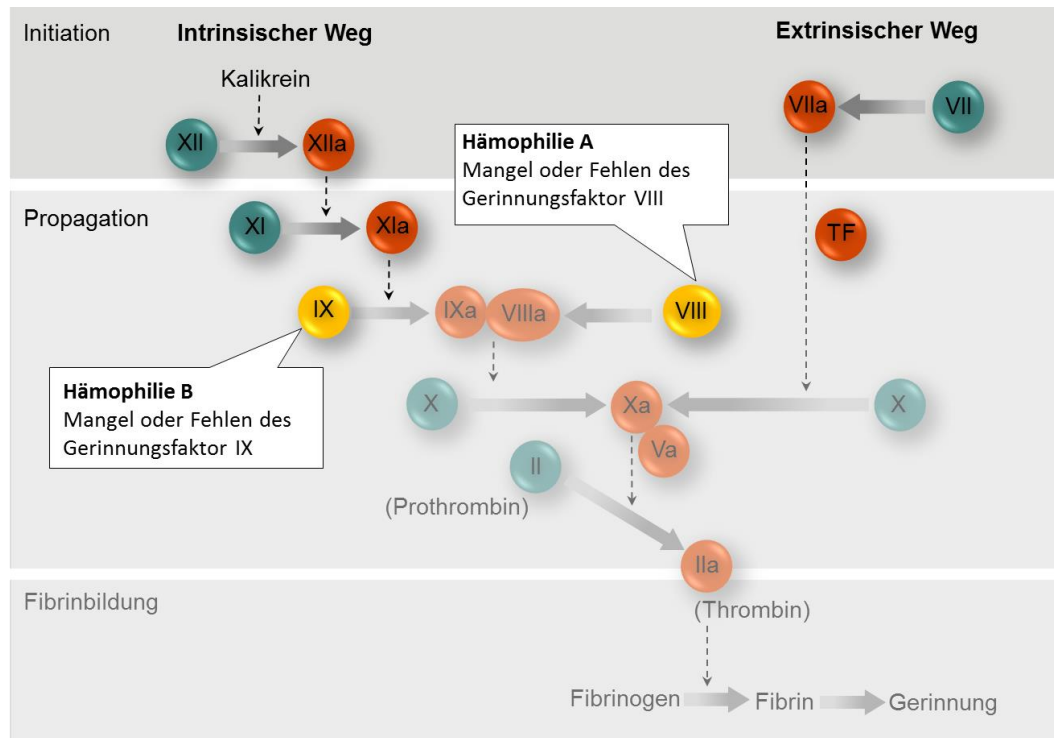


Abbildung 2-2: Störung der Blutgerinnungskaskade bei Hämophilie B (und Hämophilie A)

Nach [2, 3]; a: aktivierter Faktor; TF: Tissue Factor

Therapie der Hämophilie B

Die Standardtherapie der Hämophilie B beruht auf der Substitution des mangelnden FIX, welcher bei betroffenen Patienten nicht oder nicht in ausreichender Menge gebildet wird [5, 7]. Durch die Substitutionstherapie wird der FIX-Plasmaspiegel erhöht und damit der Mangel an FIX temporär ausgeglichen. Blutungsepisoden werden reduziert und spontane und traumatische Blutungen können vermieden werden (siehe auch Abschnitt 3.2.1 in Modul 3A für eine genauere klinische Beschreibung).

Zur Substitutionstherapie werden drei Klassen von FIX-Präparaten eingesetzt, die sich vor allem hinsichtlich Herstellungsprozess und pharmakokinetischer Parameter unterscheiden. Der generelle Wirkmechanismus der FIX-Präparate unterscheidet sich dabei allerdings nicht vom nativen Protein eines Gesunden. Folgende Klassen von FIX-Präparaten sind verfügbar:

- Humanplasmatische FIX-Präparate (plasma-derived FIX, pdFIX) werden aus humanem Plasma gewonnen und enthalten somit das native FIX-Protein. pdFIX stellen die ersten Faktorkonzentrate zur Behandlung der Hämophilie B dar und ermöglichten Anfang der 1970er die Heimselbstbehandlung von Blutungen durch den Patienten.
- Rekombinante FIX-Präparate mit Standardhalbwertszeit (Standard-Half-Life (SHL)-rFIX) wurden Ende der 1990er erstmalig zugelassen und enthalten biotechnologisch hergestellten FIX.

- Rekombinante FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (Extended-Half-Life (EHL)-rFIX) wurden erstmals in den 2010ern zugelassen. Dabei werden verschiedene biotechnologische Modifikationen wie Fusion mit einem Fragment crystallisable (Fc)-Fragment des Immunglobulins G1, Albumin oder Kopplung an ein Polyethylenglykol genutzt, um die Halbwertszeit des FIX zu verlängern. Neben einer hohen Sicherheit und Wirksamkeit zeichnen sich EHL-rFIX-Präparate zudem durch eine um 3 – 5fach längere Halbwertszeit aus und ermöglichen so deutlich längere Dosierungsintervalle und somit Wirksamkeit [5].

Das EHL-rFIX-Präparat Eftrenonacog alfa

Das EHL-rFIX-Präparat Eftrenonacog alfa ist ein vollständig rekombinantes Fusionsprotein, das sich durch die verbesserte Pharmakokinetik von pdFIX- und SHL-rFIX-Präparaten abgrenzt. Weltweit ist es das erste FIX-Fc-Fusionsprotein, das zur Behandlung der Hämophilie B zugelassen wurde. Eftrenonacog alfa besteht aus einem einzelnen FIX-Molekül, das kovalent an die konstante Fc-Region des humanen Immunglobulin G1 gebunden ist [8]. Durch die Fusion mit dem Fc-Fragment erreicht Eftrenonacog alfa eine längere Halbwertszeit als konventionelle FIX-Präparate [8-10], wodurch die Injektionsintervalle, bei gleichbleibender Wirksamkeit, vergrößert werden können.

Die Verlängerung der Plasmahalbwertszeit wird durch Nutzung des physiologischen Recycling-Mechanismus erreicht, der Immunglobuline vor dem lysosomalen Abbau schützt und dafür sorgt, dass diese wieder in den Blutkreislauf zurückgeführt werden. Dieser Mechanismus verhindert auch einen schnellen Abbau von Eftrenonacog alfa, indem Eftrenonacog alfa zunächst durch Endozytose in die Endothelzelle aufgenommen wird. Bei Ansäuerung des Endosoms bindet die Fc-Domäne des humanen Immunglobulins G1 mit hoher Affinität an den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn), der lebenslang durch eine Vielzahl von Zelltypen (z. B. Endothelzellen) exprimiert wird [11]. Anschließend werden die Fc-FcRn-Komplexe vom sich bildenden Lysosom getrennt und mittels eines Recycling-Endosoms wieder an die Zellmembran gebracht. Durch den dortigen physiologischen pH-Wert dissoziiert Eftrenonacog alfa vom FcRn. Dadurch wird das Protein recycelt und so letztendlich die Halbwertszeit verlängert (Abbildung 2-3) [12].

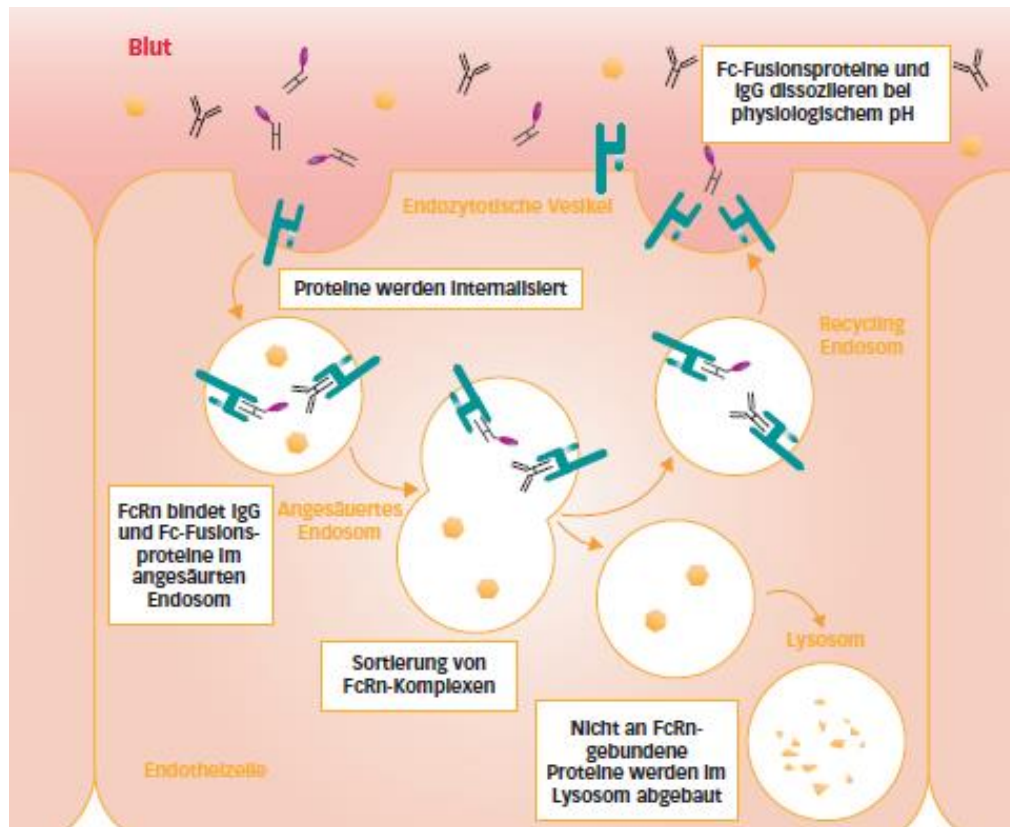


Abbildung 2-3: Schematische Darstellung des Recyclings von Fc-Fusionsproteinen via IgG-FcRn

Nach [11]; Fc: Fragment crystallisable; FcRn: neonataler Fc-Rezeptor; IgG: Immunglobulin G

Die Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa beträgt etwa 82 Stunden [9, 13], während die Halbwertszeit von pdFIX oder SHL-rFIX mit etwa 18 – 33 Stunden angegeben wird [5, 9, 14-18]. Durch die verlängerte Halbwertszeit von Eftrenonacog alfa ist ein Dosierungsintervall von 7 – 10 Tagen ausreichend [13], wobei auch gute Wirksamkeiten und eine sichere Blutungskontrolle mit Dosierungsintervallen ≥ 14 Tagen berichtet wurden [19]. Im Vergleich dazu sind Behandlungen mit pdFIX bzw. SHL-rFIX alle 3 – 4 Tage notwendig [17, 18, 20]. Ebenso treten niedrige FIX-Plasmaspiegel von 1 bzw. 3 % des Normalwertes, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden sind, mit Eftrenonacog alfa erst nach 11,2 Tagen bzw. 5,8 Tagen auf. Mit SHL-rFIX werden diese niedrigen Plasmaspiegel bereits nach 5,1 Tagen bzw. 2,8 Tagen erreicht [9]. Dadurch kann mit Eftrenonacog alfa insgesamt eine höhere Schutzwirkung bei weniger Injektionen erreicht werden. Davon können auch Patienten mit problematischer Compliance (die z. B. Injektionen auslassen) profitieren, da somit eine höhere Schutzwirkung vor Blutungsereignissen erreicht werden kann [21].

Eine Besonderheit von Eftrenonacog alfa im Vergleich mit anderen EHL-rFIX stellt das hohe, extrazelluläre Verteilungsvolumen dar [9, 22]. So wurde nach einer einzelnen Dosis Eftrenonacog alfa mit 50 Internationalen Einheiten (I. E.)/kg ein Verteilungsvolumen von ca. 303 ml/kg gemessen, das sogar noch über dem durch eine Modellierung geschätzten Wert von

ca. 225 ml/kg liegt [13, 18]. Dies ist vermutlich auf die gute Transportfähigkeit des monomeren Fc-Fusionsproteins zurückzuführen [8]. Im Gegensatz dazu zeigen die anderen verfügbaren EHL-FIX, ein Albumin-rFIX-Fusionsprotein und ein Polyethylenglycol-gekoppeltes-rFIX bei gleicher Dosis ein deutlich kleineres Verteilungsvolumen von nur etwa 105 ml/kg bzw. 47 ml/kg [23, 24]. Zwar stellt das Verteilungsvolumen keinen Prädiktor der Wirksamkeit dar, liefert aber einen möglichen Hinweis, warum mit allen Produkten niedrige Blutungsraten erreicht werden, obwohl sich die FIX-Plasmaspiegel vor der nächsten Injektion (sog. Talspiegel) nach Dosierung laut Fachinformation deutlich unterscheiden können. So wurden für alle EHL-rFIX vergleichbar niedrige Blutungsraten von im Median 0 – 3 Blutungen im Jahr berichtet, während sich die Talspiegel im Mittel zwischen 1 – 27 % des Normalwertes bewegten [9, 25, 26]. Für EHL-rFIX sollten FIX-Plasmaspiegel daher immer in Verbindung mit den beobachteten Blutungsraten betrachtet werden, da die FIX-Plasmaspiegel bei ausschließlicher Betrachtung auf Grund des unterschiedlichen Verteilungsvolumens nicht bzw. nur schwer miteinander vergleichbar sind. Eftrenonacog alfa zeigt dabei die niedrigsten Plasmaspiegel, da es, verglichen mit anderen IX-Präparaten, zu größeren Teilen die Blutgefäße verlässt und an Kollagen Typ IV im extravaskulären Raum bindet [27-31]. Dabei zeigte eine elektronische Umfrage bei Hämophilie-Zentren in den USA und Kanada, dass im Vergleich zu anderen EHL-rFIX mit Eftrenonacog alfa bei messbaren Talspiegeln und patientenberichteter guter Compliance keine schweren bzw. schlecht kontrollierbaren Blutungen auftreten [32, 33].

Die Verwendung von Fc-Fusionsproteinen zur Verlängerung der Halbwertszeit im Allgemeinen und bei Eftrenonacog alfa im Speziellen hat verschiedene Vorteile:

- Eftrenonacog alfa ist frei von humanem Plasma oder Albumin. Es wird zudem in einer humanen Zelllinie hergestellt und ist somit frei von nicht-humanen Glykanstrukturen. Diese nicht-humanen Strukturen kommen in rekombinanten Gerinnungsfaktor-Präparaten vor, die in Tierzelllinien produziert werden und werden mit vermehrter Immunogenität, wie z. B. allergischen Reaktionen oder der Bildung von (neutralisierenden) Antikörpern in Verbindung gebracht [34]. Durch die biotechnologische Herstellung besteht auch keine Gefahr einer Verunreinigung mit Pathogenen wie HIV und Hepatitisviren, die in den Anfangszeiten von pdFIX in den 1970- und 1980er Jahren ein großes Problem darstellten [35].
- Toxische Nebenwirkungen sind nicht bekannt. Fc-Fusionsproteine werden vom Körper vollständig abgebaut, eine Akkumulation im Körper ist daher ausgesprochen unwahrscheinlich.
- Es lagen bereits bei Markteinführung langjährige Erfahrungen zur Fc-Fusion aus anderen Anwendungsgebieten, z. B. der rheumatoiden Arthritis und Psoriasis, sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, vor [36, 37].
- Seit der Zulassung im Jahr 2016 leitet Eftrenonacog alfa einen wichtigen Beitrag zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie B. So verdeutlichen die vorliegenden Langzeitsicherheitsdaten, Real-World-Beobachtungen und Evidenz aus verschiedenen

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Studien für diverse Patientengruppen die hohe Wirksamkeit und das sehr gute Sicherheitsprofil von Eftrenonacog alfa (siehe auch Modul 4).

Zusammenfassend betreffen die wesentlichen Verbesserungen der pharmakokinetischen Eigenschaften von Eftrenonacog alfa im Vergleich zu plasmatischen oder rekombinanten SHL-FIX-Präparaten unter anderem eine verlängerte Halbwertszeit, eine reduzierte Clearance und eine längere Zeit bis zum Erreichen von niedrigen Talspiegeln im Bereich von 1 – 3 % des Normalwertes.

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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel). ALPROLIX kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.	Ja	12. Mai 2016	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Formulierung des Anwendungsgebiets sowie das Datum der Zulassungserteilung entsprechen den Angaben der Fachinformation [13]. Die Angaben zum Status als Orphan Drug können den Dokumenten der European Medicines Agency entnommen werden.

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
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Die Angaben zum Zulassungsstatus und zur Wirkung von Eftrenonacog alfa entstammen der Fachinformation [13]. Allgemeine Informationen zum Wirkmechanismus von Eftrenonacog alfa sowie zur Hämophilie B entstammen ebenfalls der Fachinformation oder den durch eine orientierende Literaturrecherche identifizierten Publikationen. Diese sind als Quelle an der entsprechenden Stelle im Text zitiert und im folgenden Abschnitt referenziert.

Teile des vorliegenden Dokuments wurden zudem aus dem bereits 2016 vorgelegten Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Eftrenonacog alfa übernommen oder in leicht angepasster bzw. aktualisierter Form wiederverwendet [38].

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. Hiller E (2012): Hämorrhagische Diathesen. In: Possinger K, Regierer AC: Facharzt; Hämatologie Onkologie. München: Urban & Fischer; 991-5.
2. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ (2003): Haemophilias A and B. *Lancet*; 361(9371):1801-9.
3. Bowen DJ (2002): Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. *Mol Pathol*; 55(2):127-44.
4. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, Walker I, Brooker M (2010): A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*; 16(1):20-32.
5. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. (2020): WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*; 26 Suppl 6(S6):1-158.
6. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M (2012): A study of variations in the reported haemophilia B prevalence around the world. *Haemophilia*; 18(3):e91-4.
7. Bundesärztekammer (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Gesamtnovelle 2020). [Zugriff: 04.05.2023]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
8. Peters RT, Low SC, Kamphaus GD, Dumont JA, Amari JV, Lu Q, et al. (2010): Prolonged activity of factor IX as a monomeric Fc fusion protein. *Blood*; 115(10):2057-64.
9. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, et al. (2013): Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med*; 369(24):2313-23.
10. Shapiro AD, Ragni MV, Valentino LA, Key NS, Josephson NC, Powell JS, 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):666-72.
11. Roopenian DC, Akilesh S (2007): FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nature reviews Immunology*; 7(9):715-25.
12. Mancuso ME, Mannucci PM (2014): Fc-fusion technology and recombinant FVIII and FIX in the management of the hemophilias. *Drug design, development and therapy*; 8:365-71.
13. Swedish Orphan Biovitrum AB (2016): ALPROLIX; Fachinformation. Stand: Februar 2021 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. Mannucci PM (2020): Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*; 105(3):545-53.
15. Graf L (2018): Extended Half-Life Factor VIII and Factor IX Preparations. *Transfus Med Hemother*; 45(2):86-91.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Young G, Mahlangu JN (2016): Extended half-life clotting factor concentrates: results from published clinical trials. *Haemophilia*; 22 Suppl 5:25-30.
17. OCTAPHARMA GmbH (2000): OCTANINE® F 500/1000; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Pfizer Europe MA EEIG (1997): BeneFIX® 250/500/1000/1500/2000/3000 I.E.; Fachinformation. Stand: September 2020 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Shapiro AD, Pasi KJ, Ozelo MC, Kulkarni R, Barnowski C, Winding B, et al. (2019): Extending recombinant factor IX Fc fusion protein dosing interval to 14 or more days in patients with hemophilia B. *Res Pract Thromb Haemost*; 3(1):109-13.
20. Powell J, Shapiro A, Ragni M, Negrier C, Windyga J, Ozelo M, et al. (2015): Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. *Br J Haematol*; 168(1):113-23.
21. Lambert T, Benson G, Dolan G, Hermans C, Jimenez-Yuste V, Ljung R, et al. (2018): Practical aspects of extended half-life products for the treatment of haemophilia. *Ther Adv Hematol*; 9(9):295-308.
22. Fischer K, Kulkarni R, Nolan B, Mahlangu J, Rangarajan S, Gambino G, et al. (2017): Recombinant factor IX Fc fusion protein in children with haemophilia B (Kids B-LONG): results from a multicentre, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*; 4(2):e75-e82.
23. Novo Nordisk A/S (2017): Refixia®; Fachinformation. Stand: Dezember 2022 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. CSL Behring GmbH (2016): IDELVION® Coagulation Factor IX (Recombinant), Albumin Fusion Protein, FDA Final Draft Labeling Text. [Zugriff: 04.05.2023]. URL: <https://www.fda.gov/media/96526/download>.
25. Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, et al. (2014): Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*; 124(26):3880-6.
26. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, et al. (2016): Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood*; 127(14):1761-9.
27. Herrmann S, Doerr B, May F, Kuehnemuth B, Cherpokova D, Herzog E, et al. (2020): Tissue distribution of rIX-FP after intravenous application to rodents. *Journal of thrombosis and haemostasis*; 18(12):3194-202.
28. Pestel S, Peil H, Knoll Machado S, Claar P, Raquet E, Ponnuswamy P, et al. (2021): Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Recombinant FIX Variants in the FIX Knockout Mouse Tail Clip Bleeding Model. *Blood*; 138(Supplement 1):3180-.
29. Nazeef M, Sheehan JP (2016): New developments in the management of moderate-to-severe hemophilia B. *J Blood Med*; 7:27-38.
30. Cooley B, Funkhouser W, Monroe D, Ezzell A, Mann DM, Lin FC, et al. (2016): Prophylactic efficacy of BeneFIX vs Alprolix in hemophilia B mice. *Blood*; 128(2):286-92.
31. Feng D, Stafford KA, Broze GJ, Stafford DW (2013): Evidence of clinically significant extravascular stores of factor IX. *Journal of thrombosis and haemostasis*; 11(12):2176-8.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

32. Malec LM, Croteau SE, Callaghan M, Matino D, Friedman KD, Sidonio RF (2019): Spontaneous Bleeding and Poor Bleeding Response with Extended Half-Life Factor IX Products: A Survey of Select US and Canadian Hemophilia Treatment Centers. *Blood*; 134(Supplement_1):2407-.
33. Malec LM, Croteau SE, Callaghan MU, Sidonio RF, Jr. (2020): Spontaneous bleeding and poor bleeding response with extended half-life factor IX products: A survey of select US haemophilia treatment centres. *Haemophilia*; 26(3):e128-e9.
34. Boune S, Hu P, Epstein AL, Khawli LA (2020): Principles of N-Linked Glycosylation Variations of IgG-Based Therapeutics: Pharmacokinetic and Functional Considerations. *Antibodies (Basel)*; 9(2)
35. American Society of Hematology (2008): Hemophilia: From Plasma to Recombinant Factors. [Zugriff: 05.04.2023]. URL: <https://www.hematology.org/about/history/50-years/hemophilia>.
36. Miguelino MG, Powell JS (2014): Clinical utility and patient perspectives on the use of extended half-life rFIXFc in the management of hemophilia B. *Patient Preference Adherence*; 8:1073-83.
37. Czajkowsky DM, Hu J, Shao Z, Pleass RJ (2012): Fc-fusion proteins: new developments and future perspectives. *EMBO molecular medicine*; 4(10):1015-28.
38. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (2016): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Eftrenonacog alfa (ALPROLIX®) - Modul 2 [Zugriff: 04.05.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1537/2016-05-30_Modul2_Eftrenonacog-alfa.pdf.