

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Nonacog beta pegol (Refixia<sup>®</sup>)*

Novo Nordisk Pharma GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.08.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
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 .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Schematische Gerinnungskaskade .....	7
Abbildung 2-2: Aufbau von Nonacog beta pegol .....	9
Abbildung 2-3: Faktor IX-Aktivitätslevel von Nonacog beta pegol für erwachsene Patienten .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AP	Aktivierungspeptid
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BÄK	Bundesärztekammer
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
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
i.v.	intravenös
kDa	Kilodalton
PEG	Polyethylenglycol
PZN	Pharmazentralnummer
TF	Gewebefaktor ( <i>Tissue Factor</i> )
vWF	von-Willebrand-Faktor
WFH	Weltverband der Hämophilie-Patienten ( <i>World Federation of Hemophilia</i> )

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Nonacog beta pegol
<b>Handelsname:</b>	Refixia®
<b>ATC-Code:</b>	B02BD36

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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.	1 Stück
13451454	EU/1/17/1193/002	1.000 I.E.	1 Stück
13451460	EU/1/17/1193/003	2.000 I.E.	1 Stück
n.v. <sup>a</sup>	EU/1/17/1193/004	3.000 I.E.	1 Stück
Quelle: [1] n.v.: Nicht Verfügbar (momentan nicht in Vertrieb) a: Diese Packungsgröße von Nonacog beta pegol wurde im Dezember 2022 unter der EU-Zulassungsnummer: EU/1/17/1193/004 zugelassen, befindet sich jedoch aktuell in Deutschland nicht im Vertrieb.			

**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<sup>®</sup>) gehört der pharmakotherapeutischen Gruppe der Antihämorrhagika an und substituiert mangelnden oder fehlenden Blutgerinnungsfaktor IX (FIX) bei Patienten<sup>1</sup> mit Hämophilie B (kongenitaler FIX-Mangel). Dementsprechend wird Nonacog beta pegol zur Behandlung und zur Prophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit erblich bedingter Hämophilie B eingesetzt [2]. Nonacog beta pegol ist bereits seit 2017 für die Behandlung von Patienten  $\geq 12$  Jahren zugelassen [3]. Das vorliegende Dossier wird anlässlich einer Indikationserweiterung vorgelegt und bezieht sich auf die Altersgruppe der Kinder  $< 12$  Jahren [2].

**Physiologischer Mechanismus der Blutgerinnung und die Rolle von Faktor IX**

FIX, auch als antihämophiles Globulin B oder als Christmas-Faktor bezeichnet, ist ein Vitamin K-abhängiges einkettiges Glykoprotein und eine entscheidende Protease des hämostatischen Systems [2, 4]. FIX wird in der Leber als 461 Aminosäuren lange Vorstufe synthetisiert und im Anschluss zahlreichen Modifikationen unterzogen. FIX ist ein Protein mit etwa 56 KiloDalton (kDa) und einer von mehr als zehn verschiedenen Faktoren, die an der Gerinnungskaskade beteiligt sind [2].

<sup>1</sup> Sofern nicht explizit konkretisiert, wird die maskuline Bezeichnung im gesamten Modul geschlechtsübergreifend verwendet.

Beim Auftreten einer Gefäßverletzung wird die physiologische Blutgerinnungskaskade initiiert. Im Verlauf der Gerinnungskaskade erfolgt die Aktivierung von FIX zu dem nativ aktivierten FIX-Molekül (FIXa) durch den aktivierten Faktor XI (FXIa) und den aktivierten Faktor VII (FVIIa)/Gewebefaktor (*Tissue Factor*, TF)-Komplex. Unter Beteiligung von Phospholipiden und Calciumionen als Cofaktoren, aktiviert FIXa gemeinsam mit dem aktivierten Faktor VIII (FVIIIa) den Faktor X (FX) zu FXa, wodurch der Tenasekomplex entsteht. 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 [5, 6]. FXa aktiviert Prothrombin (Blutgerinnungsfaktor II) zu Thrombin, welches die Spaltung von Fibrinogen in Fibrin bewirkt und dadurch die Entstehung eines Fibringerinnsels katalysiert [2]. Thrombin aktiviert ebenfalls den Blutgerinnungsfaktor XIII zu FXIIIa. FXIIIa stabilisiert das Fibringerinnsel und verschließt in Kombination mit Thrombozyten die Gefäßverletzung [7]. Die folgende Abbildung gibt einen schematischen Überblick über die Gerinnungskaskade auf Zellbasis (Abbildung 2-1).

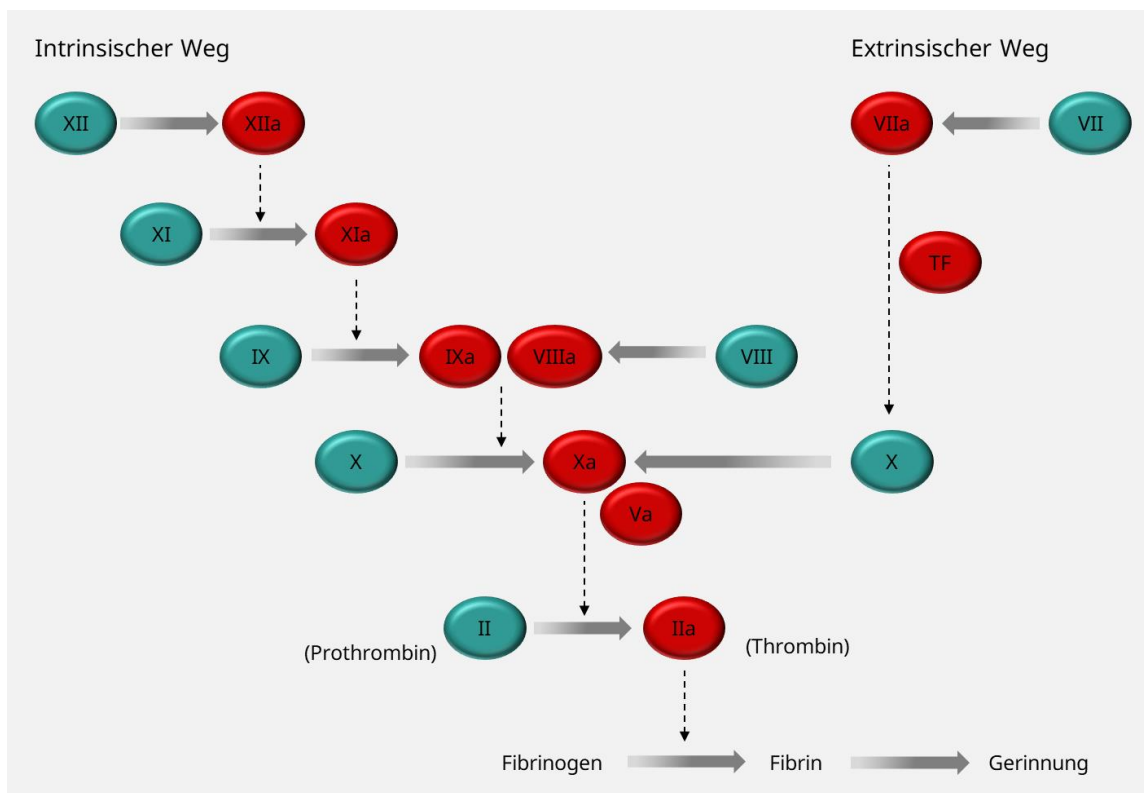


Abbildung 2-1: Schematische Gerinnungskaskade

Abkürzungen: TF: Gewebefaktor (*Tissue Factor*); alle anderen Abkürzungen sind Gerinnungsfaktoren  
Quelle: modifiziert nach [7, 8]



## **Pathophysiologie der Hämophilie B**

Hämophilie B ist eine X-chromosomal vererbte Blutgerinnungsstörung, bei der es aufgrund einer Mutation des FIX-Gens zu einem FIX-Mangel kommt, wodurch der normale Gerinnungsprozess gestört wird [9].

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 [10]. Dabei sind bei Hämophilie B Punktmutationen besonders häufig. Diese führen meistens zu sogenannten „nonsense“ oder „missense“ Mutationen. Hierbei entsteht sehr oft ein grundsätzlich als FIX erkennbares, aber nicht funktionales Protein. Es wird vermutet, dass dies der Grund dafür ist, dass bei der Hämophilie B Hemmkörper seltener auftreten (in etwa 3 % – 10 % der Fälle) als bei der Hämophilie A. Bei der Hämophilie A führen oft weitreichende Inversionen des Gens zu einem strukturell stark veränderten Protein [9, 11]. 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. Nur bei etwa 50 % der Patienten mit Hämophilie B gibt es eine ursächliche familiäre Konstellation [10, 12].

## **Therapie der Hämophilie B**

Als unmittelbare physiologische Folge der aus dem FIX-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 FIX, wodurch eine temporäre Korrektur des FIX-Mangels und somit der Blutungsneigung erzielt wird [2, 4]. Somit besteht das primäre therapeutische Ziel in der Vermeidung und der Behandlung von Blutungen durch Substitution des fehlenden Faktors. Sekundäres Ziel ist die Vermeidung von Komplikationen und Folgeschäden. Eine in diesem Sinn erfolgreiche Therapie ermöglicht es Betroffenen, an körperlichen und sozialen Aktivitäten teilzunehmen und stärkt sowohl die psychische als auch körperliche Gesundheit. Diese Verbesserungen tragen unmittelbar zu einer Erhöhung der Lebensqualität bei [13-15].

## **Wirkmechanismus von Nonacog beta pegol**

Nonacog beta pegol ist ein gereinigtes rekombinantes humanes FIX-Molekül, dessen inaktiver Anteil (das sogenannte Aktivierungspeptid) mit einem 40 kDa Polyethylenglycol (PEG)-Molekül kovalent verbunden ist (siehe Abbildung 2-2). Es wird nach Rekonstitution intravenös (i.v.) verabreicht [2]. Bei Aktivierung von Nonacog beta pegol in Folge einer Gefäßverletzung wird das Aktivierungspeptid (AP) einschließlich PEG-Anteil abgespalten, wodurch der native FIXa entsteht [2, 16, 17]. Somit hat aktiviertes Nonacog beta pegol die gleiche hämostatische Wirkung wie der physiologisch gebildete FIXa.

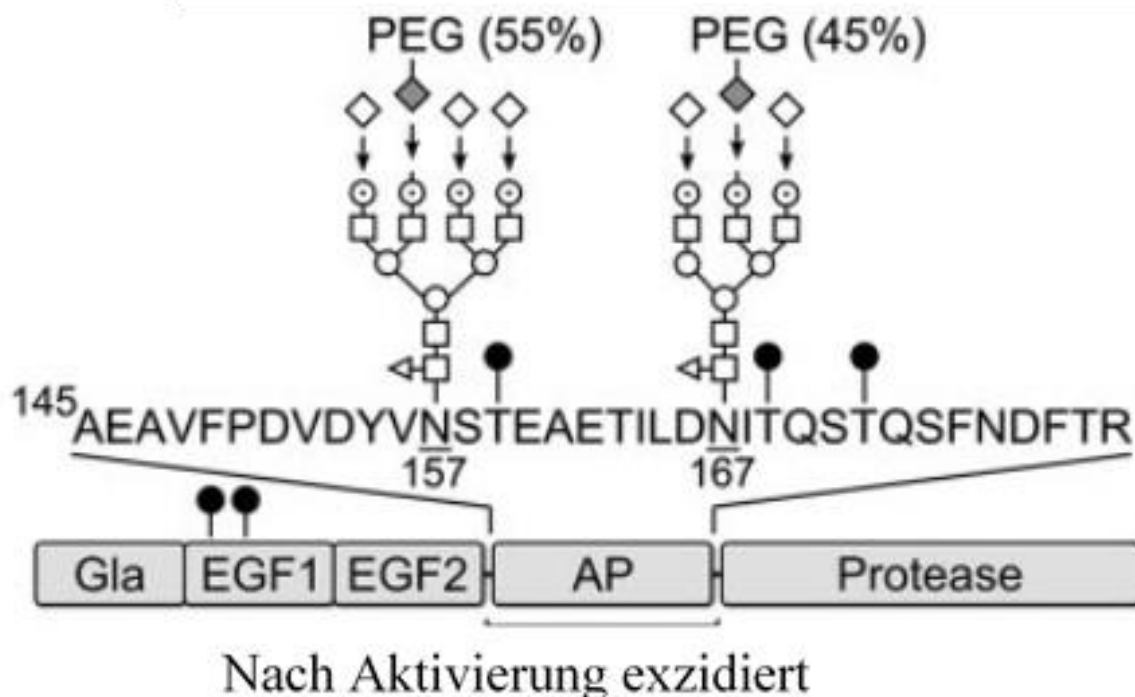


Abbildung 2-2: Aufbau von Nonacog beta pegol

*Hinweis: Domänenstruktur von FIX und Position der identifizierten N- und O-gebundenen (●) Kohlenhydrate. Die 2 N-gebundenen Glykane im Aktivierungspeptid (AP) sind vorwiegend kernfukosilierte drei- und fünf-armige komplexe Strukturen, die aus Fucose (◁), N-Acetylglucosamin (◻), Mannose (◊), Galaktose (⊙) und Sialinsäure (◇) zusammengesetzt sind. Enzymatische Übertragung von 40k-PEG-Sialinsäure zum desilierten FIX, 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: [4]*

Es wird angenommen, dass die im Vergleich zum nativen FIX durch die Pegylierung verlängerte Zirkulationszeit von Nonacog beta pegol auf eine Verringerung der Effizienz verschiedener Ausscheidungsprozesse wie der renalen Ausscheidung, der rezeptorvermittelten Aufnahme in Zellen und dem proteolytischen Abbau zurückzuführen ist [4].

Die Zulassung der Indikationserweiterung für Nonacog beta pegol auf die Altersgruppe der Kinder < 12 Jahren wurde durch die im ursprünglichen Zulassungsantrag vorgelegten klinisch-pharmakologischen Daten zu den FIX-Talspiegeln im Steady-State sowie den FIX-Talspiegeln in den pädiatrischen Studien unterstützt. Das pharmakokinetische Profil ergibt mit der zugelassenen Dosierung einen mittleren FIX-Talspiegel von über 15 % über alle Altersgruppen ab 12 Jahren und von bis zu 29 % bei Erwachsenen unter Nonacog beta pegol Prophylaxe (siehe Abbildung 2-3) [2]. Zudem liegen die FIX-Talspiegel bei Kindern bis 6 Jahren stabil über 15 % sowie bei Kindern zwischen 7 und 12 Jahren stabil über 19 % [18]. Die Faktoraktivitätslevel liegen insgesamt zwischen den Injektionszeitpunkten kontinuierlich in bzw. über einen großen Zeitraum sogar deutlich über dem Zielwert von 15 %, der vom Weltverband für Hämophilie (*World Federation of Hemophilia*, WFH) als ideal zur Vermeidung von Gelenkblutungen genannt wird [16, 17, 19-23]).

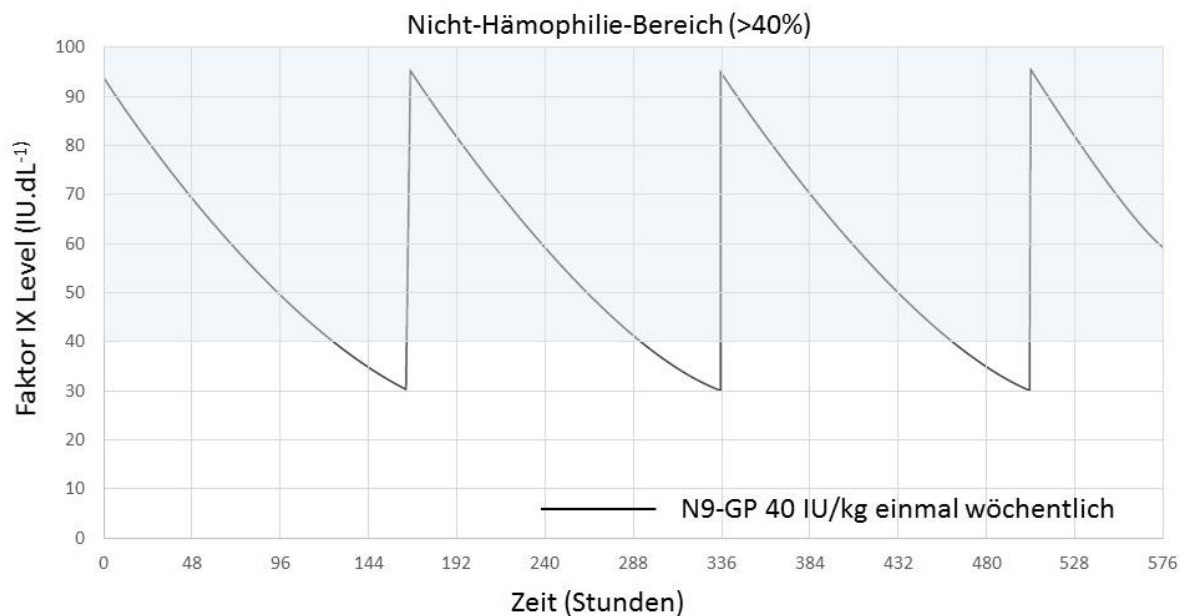


Abbildung 2-3: Faktor IX-Aktivitätslevel von Nonacog beta pegol für erwachsene Patienten  
Quelle: [24]

## 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) <sup>a</sup>	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>b</sup>
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) <sup>c</sup>	nein	04.08.2023 <sup>c</sup>	A
<p>a: Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf Patienten &lt; 12 Jahren mit Hämophilie B.</p> <p>b: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>c: Die Zulassungserweiterung von Nonacog beta pegol umfasst die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten &lt; 12 Jahren mit Hämophilie B. Die Zulassung zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B wurde bereits am 02.06.2017 erteilt.</p>			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Nonacog beta pegol entnommen [2].

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 2-4 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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie B (angeborener Faktor IX-Mangel)	02.06.2017

*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.*

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von Nonacog beta pegol entnommen [3].

### **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 Juli 2023) und zu den anderen im Indikationsgebiet in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen (Stand Juli 2023), die in diesem Modul zitiert werden, basieren auf dem Fachinformationsverzeichnis Deutschland.

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. European Medicines Agency (EMA). Refixia: EPAR - All Authorised presentations; 2022. [Access Date: 20.07.2023] Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorized-presentations/refixia-epar-all-authorized-presentations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/all-authorised-presentations/refixia-epar-all-authorized-presentations_en.pdf).
2. Novo Nordisk. Fachinformation Refixia® 500/1000/2000/3000. Mainz; 2023.
3. Novo Nordisk. Fachinformation Refixia® (Nonacog beta pegol): Stand 06.2017. Mainz; 2017.
4. Østergaard H, Bjelke JR, Hansen L, Petersen LC, Pedersen AA, Elm T, et al. Prolonged half-life and preserved enzymatic properties of factor IX selectively PEGylated on native N-glycans in the activation peptide. *Blood*. 2011;118(8):2333-41.
5. Hoffman M, Monroe DM, Oliver JA, Roberts HR. Factors IXa and Xa Play Distinct Roles in Tissue Factor-Dependent Initiation of Coagulation. *Blood*. 1995;86(5):1794-801.
6. Mann KG. Biochemistry and Physiology of Blood Coagulation. *Thrombosis and haemostasis*. 1999;82(2):165-74.
7. Bowen DJ. Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. *Molecular Pathology*. 2002;55(1):1.
8. Bolton-Maggs PHB, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *The Lancet*. 2003;361(9371):1801-9.
9. Hart DP, Matino D, Astermark J, Dolan G, d'Oiron R, Hermans C, et al. International consensus recommendations on the management of people with haemophilia B. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2022;13:20406207221085202.
10. Goodeve AC. Hemophilia B: molecular pathogenesis and mutation analysis. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2015;13(7):1184-95.
11. Male C, Andersson NG, Rafowicz A, Liesner R, Kurnik K, Fischer K, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica*. 2021;106(1):123-9.
12. Nazeef M, Sheehan JP. New developments in the management of moderate-to-severe hemophilia B. *Journal of Blood Medicine*. 2016;7:27-38.
13. Bundesärztekammer (BÄK). Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020; 287. 2020. Available from: <https://www.bundesaerztekammer.de/themen/medizin-und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/stellungnahmen-richtlinien-jahresberichte/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitts-leitlinien-baek-zur-therapie-mit-blutkomponenten-und-plasmaderivaten-gesamtnovelle-2020#:~:text=Der%20Vorstand%20der%20Bundes%C3%A4rztekammer%20hat,mit%20Blutkomponenten%20und%20Plasmaderivaten%22%20verabschiedet.>
14. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158.
15. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. Corrigendum - WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2021;27(4):699.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Collins PW, Young G, Knobe K, Abdul Karim F, Angchaisuksiri P, Banner C, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood*. 2014;124(26):3880-6.
17. Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Moss J. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood*. 2011;118(10):2695-701.
18. Novo Nordisk. Common Technical Document Summaries - Nonacog beta pegol - 2.5 Clinical overview - Addendum. 2022.
19. Escuriola Ettingshausen C, Hegemann I, Simpson ML, Cuker A, Kulkarni R, Pruthi RK, et al. Favorable pharmacokinetics in hemophilia B for nonacog beta pegol versus recombinant factor IX-Fc fusion protein: A randomized trial. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*. 2019;3(2):268-76.
20. Negrier C, Young G, Abdul Karim F, Collins PW, Hanabusa H, Colberg T, et al. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX (nonacog beta pegol) in haemophilia B: assessment of target joints in multinational phase 3 clinical trials. *Haemophilia*. 2016;22(4):507-13.
21. Pfizer. Fachinformation BeneFIX® 250/500/1000/1500/2000/3000 I.E. : Stand September 2020; 2020.
22. Skinner MW. WFH: Closing the global gap - achieving optimal care. *Haemophilia*. 2012;18(Suppl 4):1-12.
23. Tiede A, Abdul-Karim F, Carcao M, Persson P, Clausen WHO, Kearney S, et al. Pharmacokinetics of a novel extended half-life glycoPEGylated factor IX, nonacog beta pegol (N9-GP) in previously treated patients with haemophilia B: results from two phase 3 clinical trials. *Haemophilia*. 2017;23(4):547-55.
24. van Keep M. A new modeling approach allowing prediction and comparison of the long-term outcomes of treatments for hemophilia B. *J Comp Eff Res*. 2017;2017(Epub ahead of print).