

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix[®])

CSL Behring GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.04.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Überblick über die wichtigsten bewertungsrelevanten Parameter.....	11

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV5	Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AFP	Alpha-Fetoprotein
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CPK	Creatine phosphokinase (Kreatinphosphokinase)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
EHL	Extended half-life (halbwertszeitverlängert)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensions
FIX	Gerinnungsfaktor IX
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gc	Gene Copies (Genomkopien)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCP	Healthcare Professional (Angehöriger der Gesundheitsberufe)
Hem-A-QoL	Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit (internationale Einheit)
KI	Konfidenzintervall
LS MW	Mittelwert der kleinsten Quadrate
MCID	Minimal Clinical Important Difference
mITT	Modifizierte Intention-to-Treat
OR	Odds Ratio
RMP	Risk-Management-Plan
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SHL	Standard half-life (Standardhalbwertszeit)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Allgemeiner Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	CSL Behring GmbH
Anschrift:	Philipp-Reis-Straße 2 D-65795 Hattersheim am Main Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	CSL Behring GmbH
Anschrift:	Emil-von-Behring-Straße 86 35041 Marburg Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Etranacogen dezaparvovec
Handelsname:	Hemgenix®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	49709
Pharmazentralnummer (PZN)	18049662
ICD-10-GM-Code	D67
Alpha-ID	I1910: Christmas disease I75183: Christmas-Krankheit I27820: Faktor-IX-Mangel I85128: Faktor-IX-Mangel mit Funktionsstörung I27821: Hämophilie B I118662: Hämophilie B mit Faktor-IX-Alloantikörper I132976: Hämophilie B Typ Leyden I1909: Hereditärer Faktor-IX-Mangel I85137: Mangel der Plasma-Thromboplastin-Komponente I77225: Plasma-thromboplastin-component-Mangel I77224: PTC [Plasma-thromboplastin-component]-Mangel

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Hemgenix [®] ist indiziert zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.	20.02.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	---

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	Nicht zutreffend.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Etranacogen dezaparvovec (nachfolgend als EtranaDez bezeichnet) hat am 21.03.2018 eine Orphan Drug Designation (EU/3/18/1999) von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erhalten. Gemäß § 35a (1) S. 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von EtranaDez durch die Zulassung und Einordnung als Orphan Drug damit als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

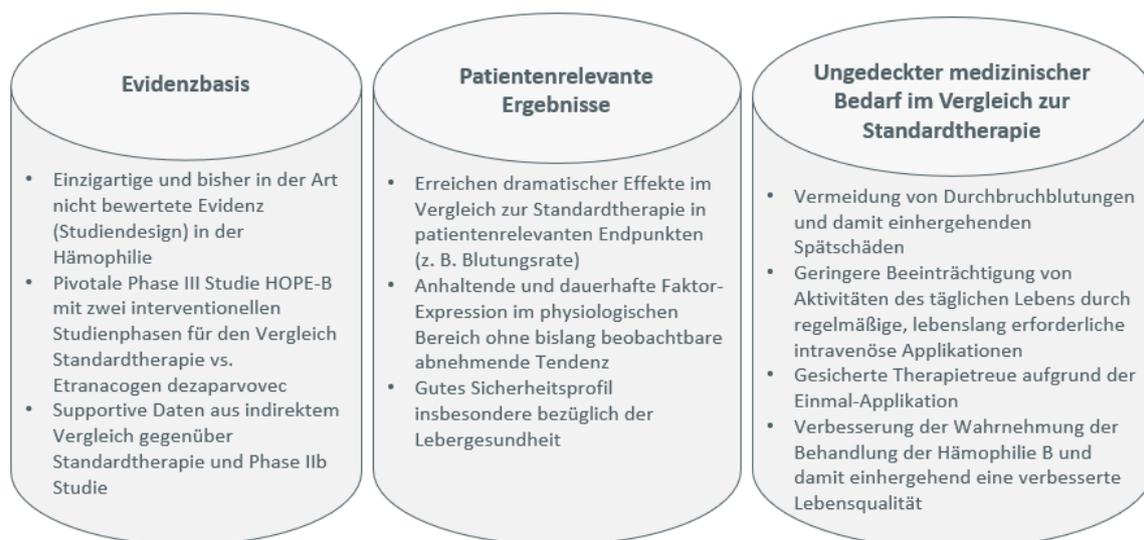


Abbildung 1-1: Überblick über die wichtigsten bewertungsrelevanten Parameter

Bei Etranacogen dezaparvovec (Handelsname: Hemgenix®; nachfolgend als EtranaDez bezeichnet) handelt es sich um die erste zugelassene Gentherapie zur Behandlung der Hämophilie B. Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von EtranaDez liegen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als primäre Evidenz dient die zulassungsbegründende Phase III Studie HOPE-B mit einem in dieser Form einzigartigen Vorher-Nachher-Vergleich. Die Studie HOPE-B ist eine offene, multizentrische, multinationale Einzeldosisstudie mit einer Screening Phase, einer protokollgemäß überwachten Lead-In-Phase, der Behandlungs- und Post-Treatment-Phase sowie einer Langzeit-Follow-Up-Phase. Die Wirksamkeit von EtranaDez wird im Rahmen eines Vergleichs zwischen der Lead-In-Phase unter der jeweiligen Gerinnungsfaktor IX (FIX)-Prophylaxetherapie und der Behandlungs- bzw. Post-Treatment-Phase nach Anwendung von EtranaDez und der Langzeit-Follow-Up-Phase untersucht.

Sowohl bei der Lead-In-Phase als auch der Behandlungs- und Post-Treatment-Phase handelt es sich um interventionelle¹ Studienphasen, deren Studienvisiten in den identen Studienzentren stattfinden. Auch die prospektive Endpunkterhebung erfolgt in den Studienphasen identisch in standardisierter Art und Weise, so dass das Studiendesign eine maximale Vergleichbarkeit der Studienarme ermöglicht. Zu berücksichtigen ist dabei insbesondere, dass die hier vorliegende Erkrankung ideal für diese Art Vergleich ist. Die Patienten mit Hämophilie B haben einen genetisch bedingten FIX-Mangel. Die Erkrankung ist chronisch und ändert sich nicht, es gibt per se keine Progression oder Verbesserung. Die Patienten müssen behandelt werden, entweder durch FIX-Prophylaxe oder durch eine Gentherapie. Der Zustand der Patienten nach Absetzen der FIX-Exposition ist der gleiche wie vor der Exposition.

Die Studie HOPE-B entspricht somit so weit wie möglich einer direkt vergleichenden kontrollierten Studie. Im vorliegenden Dossier werden die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte für die modifizierte Intention-to-Treat (mITT) Population bestehend aus 52/54 Patienten dargestellt, welche die volle Dosis gemäß Fachinformation erhalten haben und erfolgreich ihre FIX-Routineprophylaxe beenden konnten. Die beiden aus den Analysen ausgeschlossenen Patienten sprachen nicht auf die Behandlung an und erhielten weiterhin eine prophylaktische FIX-Ersatztherapie (ein Patient erhielt nur eine EtranaDez-Teildosis von < 10 % der zugelassenen Dosis; der andere Patient hatte mit 1 : 3212 einen massiv erhöhten Titer neutralisierender Anti-AAV5 (Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5)-Antikörper. Er lag damit um ein Vielfaches über dem Maximum der übrigen Anti-AAV5-positiven Teilnehmer, die allesamt ansprachen und einen Titer von bis zu 1 : 678 aufwiesen). Die Analysen der Sicherheit berücksichtigen auch die beiden Patienten, die in den Analysen der Wirksamkeitsendpunkte nicht berücksichtigt wurden (= Sicherheitspopulation). Zur Ableitung des Zusatznutzens von EtranaDez wird der aktuellste vorliegende Datenschnitt mit Daten über insgesamt 24 Monate nach der Behandlung vorgelegt.

¹ Gemäß IQWiG Glossar handelt es sich bei einer Interventionsstudie um eine „Studie, in der Teilnehmer geplant verschiedenen Interventionen zugeordnet werden (Experiment). Zur Unterscheidung von Beobachtungsstudien, in denen nicht vorab bestimmt wird, wie Interventionen zugeteilt werden, sondern eine Beobachtung der Teilnehmer ohne externe Beeinflussung erfolgt.“ In der Lead-In-Phase ist die Standardtherapie als Intervention in der Art zu betrachten, dass hier das Studienpersonal entsprechend Einfluss im Sinne einer Therapieoptimierung ausgeübt hat. So wurden beispielsweise Patienten nach dem Screening bei Studieneinschluss auf andere Faktor-IX-Präparate umgestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Weiterhin liegt als supportive Evidenz zum einen die offene einarmige Phase-IIb-Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren vor, in der insgesamt 3 Patienten EtranaDez in der zulassungskonformen Dosierung von 2×10^{13} Genomkopien (gene copies, gc)/kg erhalten haben. Außerdem wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt, in dessen Rahmen die 24-Monats-Daten der Studie HOPE-B mit den Daten aus der Zulassungsstudie PROLONG-9FP zum FIX-Präparat IDELVION® (Wirkstoff: Albutrepenonacog alfa) verglichen wurden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen***Mortalität****Studie HOPE-B*

In der Studie HOPE-B verstarb einer von 54 Patienten (1,9 %) im Alter von 77 Jahren, 464 Tage (ca. 15 Monate) nach der Anwendung von EtranaDez im weiteren Studienverlauf. Dieser Todesfall stand nicht im Zusammenhang mit der Behandlung, sondern war Folge eines kardiogenen Schocks nach einer bakteriellen Harnwegsinfektion, bei kardialen Vorerkrankungen. Insgesamt zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen der FIX-Routineprophylaxe und der Anwendung von EtranaDez hinsichtlich des Risikos zu versterben.

Supportive Evidenz

Im Rahmen des indirekten Vergleichs gegenüber IDELVION® bestätigen sich die Ergebnisse der HOPE-B, da im Rahmen der Zulassungsstudie von IDELVION® kein Patient verstorben ist. Auch die Daten der Phase IIb-Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez unterstreichen die Ergebnisse der Studie HOPE-B, da hier im Rahmen der Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren ebenfalls keine Todesfälle aufgetreten sind.

Morbidität*Blutungsereignisse – Studie HOPE-B*

Für den Zeitraum nach Anwendung von EtranaDez von Monat 0 – 24 zeigte sich eine dramatische und statistisch signifikante Veränderung der adjustierten annualisierten Blutungsrate (ABR) (4,00 unter der FIX-Routineprophylaxe vs. 1,04 unter EtranaDez) zugunsten von EtranaDez (Rate Ratio: 0,26; 95 % Konfidenzintervall [KI]: [0,18; 0,37]; $p < 0,001$). Die ABR wird unter EtranaDez um insgesamt 75 % reduziert. Betrachtet man die Auswertungen der ABR für spezifische Arten von Blutungen (spontane Blutungen, traumatische Blutungen sowie Gelenkblutungen) oder bezüglich der Blutungsschwere zeigt sich, dass gleichsam alle Arten und Schweregrade von Blutungen in vergleichbarem Maße nach der Anwendung von EtranaDez im Vergleich zur FIX-Routineprophylaxe deutlich und statistisch signifikant abnehmen. Gleiches gilt für die Behandlung von Blutungsepisoden mit FIX-Präparaten: Hier benötigten die Patienten nach der Anwendung von EtranaDez statistisch signifikant seltener eine entsprechende Behandlung ihrer Blutungsepisoden (Rate Ratio: 0,16; 95 %-KI: [0,10; 0,27]; $p < 0,0001$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt wiesen unter EtranaDez zu Monat 24 (Beobachtungszeitraum ab Monat 0) 23 Patienten (44 %) absolute Blutungsfreiheit („Zero Bleeder“) auf. Unter FIX-Routineprophylaxe erreichten dies nur 13 Patienten (25 %). Betrachtet man den identen Datenschnitt mit Start der Beobachtung ab Monat 7 (Auswertung gemäß klinischem Studienbericht [Clinical Study Report, CSR]) zeigt sich hier ein noch höherer Anteil an „Zero Bleedern“ unter EtranaDez von 27 Patienten (52 %). Beide Vergleiche waren statistisch signifikant (relatives Risiko [RR]: 2,429; 95 %-KI: [1,007; 5,856]; $p = 0,048$ bzw. RR: 2,077; 95 %-KI: [1,194; 3,613]; $p = 0,010$).

Hinsichtlich der Auswertung von neu auftretenden Zielgelenken sowie der Auflösung von bestehenden Zielgelenken liegen in beiden Behandlungsgruppen nur äußerst wenige Ergebnisse vor, so dass hier eine statistische Analyse nicht möglich ist. Insgesamt kann aber festgehalten werden, dass unter EtranaDez keine neuen Zielgelenke aufgetreten sind und sich bestehende Zielgelenke nach der Behandlung mit EtranaDez aufgelöst haben.

Blutungsereignisse – Supportive Evidenz

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs gegenüber IDELVION[®] bestätigen die Ergebnisse der Studie HOPE-B. Es liegen Daten für die folgenden Endpunkte vor: ABR, ABR für spontane Blutungen, ABR für Gelenkblutungen sowie den Anteil an „Zero Bleedern“. Die jeweilige ABR und der Anteil an „Zero Bleedern“ bezieht sich auf neue bestätigte Blutungen, die eine FIX-Therapie benötigen, bzw. deren Vermeidung, da diese Definition der in der Studie PROLONG-9FP zu IDELVION[®] entspricht. Im Rahmen der Studie HOPE-B wurden diese Daten als Sensitivitätsanalyse erhoben.

Für die ABR zeigt sich in der gematchten Analyse ein statistisch signifikanter und dramatischer Effekt zugunsten von EtranaDez. Während die ABR in der Studie HOPE-B 0,38 betrug, lag sie in der Studie PROLONG-9FP bei 1,59. Daraus ergibt sich ein Rate Ratio von 0,24 (95 %-KI: [0,12; 0,45]) und ein statistisch signifikanter p-Wert von $< 0,0001$. Vergleichbare Ergebnisse zeigen sich auch für die ABR für spontane Blutungen (0,08 vs. 0,79; Rate Ratio: 0,10; 95 %-KI: [0,04; 0,29]; $p < 0,0001$) sowie für die ABR für Gelenkblutungen (0,14 vs. 1,24; Rate Ratio: 0,11; 95 %-KI: [0,04; 0,29]; $p < 0,0001$).

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient Blutungsfreiheit aufweist, beträgt für die gematchte Analyse 0,725 unter EtranaDez und 0,179 unter IDELVION[®]. Daraus ergibt sich ein Odds Ratio (OR) von 12,16 (95 %-KI: [3,86; 38,24]) mit einem statistisch signifikanten p-Wert von $< 0,0001$. Auch hier bestätigt sich der dramatische Effekt von EtranaDez.

Die im Rahmen der Phase-IIb-Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez beobachtete ABR lag bei 0,22 und bewegte sich somit noch unterhalb der ABR der Studie HOPE-B. Von den drei in die Studie eingeschlossenen Patienten wies nur einer im Beobachtungszeitraum Blutungsepisoden auf. Bei diesem Patienten traten insgesamt zwei Blutungsepisoden der unteren Beinmuskulatur auf: eine sehr milde und spontane Blutungsepisode sowie eine traumatische Blutungsepisode. Beide wurden mit On-Demand FIX-Therapie behandelt.

FIX-Aktivität – Studie HOPE-B

Im Vergleich zum Wert für die FIX-Aktivität zu Baseline (d. h. unmittelbar vor der Anwendung von EtranaDez), der mit einem Mittelwert von 1,19 % eindeutig zeigt, dass es sich bei der Studienpopulation um Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B handelt, steigt die FIX-Aktivität rasch, deutlich und statistisch signifikant an und blieb bislang 24 Monate nach EtranaDez-Gabe stabil. Der Mittelwert der kleinsten Quadrate (LS MW) beträgt zu Monat 24 für die Veränderung gegenüber Baseline 35,06 % (absolute Veränderung) (95 %-KI: [30,63; 39,48]), der statistisch signifikant ist ($p < 0,0001$). Die Ergebnisse zeigen deutlich die endogene Produktion von funktionellem FIX nach der Anwendung von EtranaDez. Die ebenfalls durchgeführten Analysen zum FIX-Proteinspiegel bestätigten die Analysen der FIX-Aktivität.

FIX-Aktivität – Supportive Evidenz

Für diesen Endpunkt liegen keine Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich gegenüber IDELVION[®] vor, da durch eine Behandlung mit FIX-Präparaten keine endogene Produktion von FIX erfolgt.

Aus der Phase-IIb-Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez zeigten sich über einen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 36 Monaten vergleichbare Anstiege der FIX-Aktivität. Im Mittel betrug die FIX-Aktivität zu Monat 36 36,9 % ($\pm 6,51$ %) und lag somit deutlich oberhalb der Grenze der milden Hämophilie von 5 %.

FIX-Ersatztherapie – Studie HOPE-B

Während definitionsgemäß alle Patienten während der Lead-In-Phase eine kontinuierliche Routineprophylaxe mit FIX-Präparaten erhielten, musste keiner der Patienten nach der Anwendung von EtranaDez über einen Zeitraum von 24 Monaten nach dem Absetzen der Routineprophylaxe diese wiederaufnehmen. Dieser deutliche Unterschied bedingt ein RR von 53 (95 %-KI: [7,465; 376,264]) mit einem statistisch signifikanten p-Wert von $< 0,001$. Keiner der Patienten weist nach der Anwendung von EtranaDez eine phänotypische schwere oder mittelschwere Hämophilie B mehr auf, welche den Einsatz einer Routineprophylaxe notwendig machen würde. Benötigen Patienten nach der Anwendung von EtranaDez ein FIX-Präparat, so dient dessen Anwendung ausschließlich der Behandlung von Blutungsepisoden oder der Kurzzeitprophylaxe z. B. vor chirurgischen Eingriffen. Dies geht auch aus dem deutlichen Unterschied im annualisierten FIX-Verbrauch zu Monat 24 hervor (Mittelwertunterschied: -255616,4 internationale Einheiten [International Units, IU]/Jahr; $p < 0,0001$).

FIX-Ersatztherapie – Supportive Evidenz

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs gegenüber IDELVION® bestätigen die Ergebnisse der Studie HOPE-B. Es wurde der annualisierte Verbrauch an FIX-Präparaten mit Ausnahme des Einsatzes im Rahmen chirurgischer Eingriffe verglichen. Während nach Behandlung mit EtranaDez im Mittel insgesamt nur 44,35 IU/kg benötigt wurden, benötigten Patienten in der Studie PROLONG-9FP im Mittel 2472,58 IU/kg. Der Mittelwertunterschied betrug -2428,24 IU/kg (95 %-KI: [-2602,33; -2254,15]) und war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Patienten nach Behandlung mit EtranaDez und der Wiederherstellung der endogenen FIX-Produktion die Langzeitprophylaxe absetzen konnten.

In der Phase-IIb-Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez zeigte sich ebenfalls eine deutliche Abnahme des Verbrauchs an exogenem FIX: Nach Absetzen der Langzeitprophylaxe benötigte nur ein Patient, der zwei Blutungsepisoden aufwies und sich insgesamt zwei elektiven chirurgischen Eingriffen unterzogen hatte, On-Demand ein FIX-Präparat. Bis zum letzten Datenschnitt zu Monat 36 musste bisher kein Patient die Langzeitprophylaxe mit FIX-Präparaten wiederaufnehmen. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Studie diejenigen der Studie HOPE-B.

EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) – Studie HOPE-B

Es zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu Monat 24. Dies ist ggf. darauf zurückzuführen, dass die EQ-5D VAS als generisches Messinstrument keine hinreichende Sensitivität aufweist, um relevante Veränderungen im Rahmen der Minimal Clinical Important Difference (MCID) von 15 % gemäß dem Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bei der hier vorliegenden Patientenpopulation messen zu können.

EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) – Supportive Evidenz

Da dieser Endpunkt im Rahmen der Studie PROLONG-9FP zu IDELVION® nicht erhoben wurde, liegen keine Daten für einen indirekten Vergleich vor.

Für die Phase-IIb-Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez liegt keine Responderanalyse vor. Die erhobenen Daten zeigen jedoch für alle drei Patienten einen guten Gesundheitszustand mit Werten von > 90 für die EQ-5D VAS auf. Einer der drei Patienten wies zwischenzeitlich aufgrund gesundheitlicher Probleme (Hüftgelenkserkrankung mit sich anschließenden Operationen) schlechtere Werte auf, die sich jedoch vollständig wieder auf das Ausgangsniveau erholten.

Lebensqualität*Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Hem-A-QoL) – Studie HOPE-B*

Für den Hem-A-QoL sind die Veränderungen des Gesamtscores zu Monat 24 im Vergleich zu Baseline gering ausgefallen. Es sticht jedoch die Responderanalyse für die Verbesserung der Subskala „Behandlung“ positiv hervor: Hier trat ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EtranaDez auf. Es zeigten 22 Patienten (47,8 %) eine Response unter EtranaDez, während dies nur bei 11 Patienten (21,2 %) unter der FIX-Routineprophylaxe der Fall war. Das RR von 2,00 (95 %-KI: [1,04; 3,85]) weist einen p-Wert von 0,0343 auf. Dieser statistisch signifikante Unterschied spiegelt die Verbesserung der Wahrnehmung der Behandlung der Hämophilie B mit EtranaDez im Vergleich zur kontinuierlich anzuwendenden Routineprophylaxe wider.

Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Hem-A-QoL) – Supportive Evidenz

Da dieser Endpunkt im Rahmen der Studie PROLONG-9FP zu IDELVION® nicht erhoben wurde, liegen keine Daten für einen indirekten Vergleich vor.

Für die Phase-IIb-Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez liegt keine Responderanalyse vor. Die Veränderungen, die sich im Studienverlauf zeigten, lagen jedoch in ähnlichen Größenordnungen wie in der Studie HOPE-B.

Sicherheit*Studie HOPE-B*

Insgesamt verfügt EtranaDez über ein gutes Sicherheitsprofil. Die im Rahmen der Studie HOPE-B beobachteten unerwünschten Ereignisse waren zumeist vorübergehend und von mildem oder moderatem Schweregrad. Die Ergebnisse stimmen mit dem in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels berichteten Sicherheitsprofil überein. Insgesamt ist für den Vergleich zwischen EtranaDez und der FIX-Routineprophylaxe davon auszugehen, dass aufgrund der Neuartigkeit der Behandlung von Hämophilie B-Patienten mittels Gentherapie – anders als bei der bereits vertrauten FIX-Routineprophylaxe – eine höhere Aufmerksamkeit auf körperliche Merkmale im Alltag gelegt wird. Somit würde ein besonderer Fokus auf Körpersignale nach EtranaDez-Gabe das Sicherheitsprofil zu Ungunsten von EtranaDez verschieben.

Supportive Evidenz

Auf einen indirekten Vergleich gegenüber IDELVION® wurde für die Sicherheits-Endpunkte verzichtet, da hieraus keine weiteren bewertungsrelevanten Informationen im Vergleich zur Studie HOPE-B zu erwarten sind.

Das in der Phase-IIb-Studie CT-AMT-061-01 zu EtranaDez beobachtete Sicherheitsprofil weist keine relevanten Unterschiede im Vergleich zu dem größeren Patientenkollektiv der Studie HOPE-B auf. Beide Studien wurden für die Beurteilung des Sicherheitsprofils im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA sowie für den entsprechenden Abschnitt 4.9 der Fachinformation herangezogen.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Bei Hämophilie B handelt es sich um eine sehr seltene, chronische, durch FIX-Prophylaxe nicht heilbare Erkrankung, die mehrheitlich die männliche Bevölkerung betrifft. Für Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B standen vor der Zulassung von EtranaDez rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene FIX-Präparate zur Verfügung, die bei Bedarf und prophylaktisch angewendet werden können. Obwohl die Prophylaxetherapie für sie derzeit anerkanntermaßen den etablierten Goldstandard in der Versorgung darstellt, sind Durchbruchblutungen und Arthropathien noch immer nicht vollständig beseitigt. Der Zeitaufwand bzw. die Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens durch die regelmäßigen, lebenslang erforderlichen intravenösen Applikationen reduziert oft die Therapietreue (und damit die Wirksamkeit der Therapie) als auch die Lebensqualität der Betroffenen. Mit EtranaDez steht den Betroffenen nun erstmalig eine Gentherapie zur Verfügung, die mit einer einzigen Gabe eine stabile Erhöhung der mittleren FIX-Aktivität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ermöglicht, hämostatischen Schutz bietet und gleichzeitig eine FIX-Dauerprophylaxe langfristig überflüssig macht. Es ist für EtranaDez von einer langanhaltenden und stabilen Durabilität auszugehen. Neben den Studiendaten für EtranaDez aus der Studie HOPE-B bzw. aus der Phase-IIb-Studie, die über 2 Jahre bzw. 3 Jahre eine stabile FIX-Aktivität zeigen, stehen Ergebnisse einer Phase-I/II-Studie mit AMT-060, welches sich nur in einer einzigen Aminosäure von EtranaDez unterscheidet, zur Verfügung. In dieser abgeschlossenen, 5-jährigen Studie wurde eine stabile, klinisch wirksame FIX-Aktivität über die gesamte Studiendauer nachgewiesen. Auch andere Hämophilie-B-Gentherapieprogramme haben über mehrere Jahre hinweg klinisch wirksame, stabile FIX-Aktivitätsspiegel von bis zu 12 Jahren gezeigt. Die Durabilitätsnachweise aus der Gesamtheit der vorliegenden klinischen Studien werden durch statistische Modellierungen ergänzt, die einen Ausblick auf die Durabilität über den bisher bereits bekannten Zeitraum klinischer Studien hinaus nach EtranaDez-Gabe geben, welche Durabilitätserwartungen von im Base-Case-Szenario 23 bis 25,5 Jahren prognostizieren. Durch den Markteintritt von EtranaDez in Deutschland steht den Patienten eine Therapieoption zur Verfügung, die eine zuverlässige Wirksamkeit mit gleichzeitig hoher Lebensqualität verbindet.

Unter Einbeziehung der zulassungsbegründenden Studie HOPE-B sowie der supportiven Evidenz aus der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 sowie dem indirekten Vergleich gegenüber dem FIX-Präparat IDELVION® lassen sich folgende Aussagen zum Zusatznutzen von EtranaDez treffen:

- Basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten wird für die Kategorie Mortalität **kein Zusatznutzen** abgeleitet. Es zeigt sich kein Signal, dass auf ein verändertes Mortalitätsrisiko gegenüber der FIX-Routineprophylaxe hindeutet.
- Für die Kategorie Morbidität liegen insgesamt vier statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von EtranaDez vor, deren Ausmaß in einer Größenordnung liegt, dass mit hoher Aussagesicherheit ein Zusatznutzen ableitbar ist:
 - Die ABR wird unter EtranaDez deutlich und in einem als dramatisch zu bezeichnenden Rahmen gesenkt. Hierbei ist das Ausmaß des Zusatznutzens unabhängig von der Art der Blutungen. Insgesamt lässt sich hieraus ein **erheblicher Zusatznutzen** für EtranaDez ableiten, da in bisher nicht erreichtem Ausmaß das Leitsymptom der Hämophilie B – die Blutungsepisoden – nachhaltig und für die Patienten deutlich spürbar verringert wird.
 - Diese Ergebnisse werden durch den Anteil der Patienten mit absoluter Blutungsfreiheit („Zero Bleeder“) unterstrichen. Auch hier zeigt sich ein relevanter Vorteil für EtranaDez, aus dem sich ein **geringer Zusatznutzen** ableiten lässt.
 - Ferner zeigt sich auch für die Notwendigkeit für den Einsatz einer FIX-Ersatztherapie (einschließlich zur Behandlung von Blutungen) ein **erheblicher Zusatznutzen** von EtranaDez.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Als abschließender Endpunkt aus der Kategorie Morbidität trägt der Einsatz von FIX-Präparaten zur Routineprophylaxe ebenfalls zur Ableitung des Zusatznutzens bei: Nach dem initialen Absetzen der FIX-Routineprophylaxe nach Anwendung von EtranaDez musste während des gesamten bisherigen Beobachtungszeitraums keiner der Patienten die FIX-Routineprophylaxe wiederaufnehmen. Hieraus ergibt sich ebenfalls ein **erheblicher Zusatznutzen** für EtranaDez.
- Für die Kategorie Lebensqualität kann basierend auf den Ergebnissen der Subskala „Behandlung“ ein **geringer Zusatznutzen** für EtranaDez abgeleitet werden.

In der **Gesamtschau** der vorliegenden Ergebnisse und unter Berücksichtigung des bestehenden medizinischen Bedarfs ergibt sich aus Sicht von CSL Behring ein **erheblicher Zusatznutzen** für EtranaDez.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

EtranaDez ist für die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B ohne eine Vorgeschichte von FIX-Inhibitoren angezeigt. Bei der Hämophilie B handelt es sich um eine bisher nicht heilbare, angeborene Gerinnungsstörung, die auf einen Mangel an FIX zurückzuführen ist. Der für die Hämophilie B relevante Gerinnungsfaktor IX ist eine Schlüsselkomponente der Blutgerinnungskaskade. Hämophilie B wird X-chromosomal rezessiv vererbt, sodass sich die Krankheit in der Regel bei Männern manifestiert. Die Inzidenz von Hämophilie B beträgt 1 je 30 000 männlichen Lebendgeburten. Sie ist damit noch rund 6-mal seltener als die Hämophilie A (angeborener Mangel an Gerinnungsfaktor VIII [FVIII]) mit einer Inzidenz von rund 1 je 5 000 männlichen Lebendgeburten.

Das Krankheitsbild einschließlich der Schwere der Erkrankung wird durch das Ausmaß des FIX-Aktivitätsmangels im Blut bestimmt: Während bei milder Hämophilie B (FIX-Restaktivität > 5 bis 40 % des Normalwertes) Blutungen meist erst nach einem signifikanten Trauma, einer Operation oder auch einer Zahnbehandlung auftreten, finden sich bei moderater Hämophilie B (FIX-Restaktivität 1 – 5 % des Normalwertes) bereits gelegentlich spontane, d. h. anlasslose Blutungen. Diese sind besonders charakteristisch für die schwere Form (FIX-Restaktivität < 1 % des Normalwertes). Innerhalb der moderaten Ausprägung weisen insbesondere Patienten mit einer FIX-Restaktivität von ≤ 2 % („mittelschwer“) klinisch häufig ebenfalls einen schweren Phänotyp auf. Sie profitieren daher ebenfalls in besonderem Maße von einer dauerhaften und kontinuierlichen Langzeit-Prophylaxe-Therapie, so dass zur Vermeidung von Blutungsepisoden und deren Folgeschäden auch bei diesen Patienten im Regelfall eine Langzeit-Prophylaxe-Therapie erfolgt.

Bei schwerer und mittelschwerer Hämophilie B treten Blutungen spontan oder nach Bagateltraumata bereits früh im Leben auf. Sehr typisch sind wiederkehrende, oft schmerzhafte und die Bewegung einschränkende Blutungen in Gelenke (Hämarthrose oder Hämarthros) und die Muskulatur. Die am häufigsten betroffenen Gelenke sind Sprunggelenk, Ellbogen, Knie gefolgt von Schulter, Handgelenk und – seltener – Hüfte. Insbesondere chronische Hämarthrosen verursachen eine Entzündung des Synovialgewebes. Im Zuge dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(abakteriellen) Synovitis wird dieses stärker mit Blutgefäßen durchzogen. Daraus folgt eine höhere Wahrscheinlichkeit nachfolgender Blutungen oder Entzündungen. Ein Kreislauf von Entzündungen und Blutungen wird in Gang gesetzt, der sich insbesondere mit wiederkehrenden Einblutungen in dieselben Gelenke (sogenannte Zielgelenke oder Target Joints) äußern kann. Diese häufigen Blutungsereignisse führen mit der Zeit zu Gelenkversteifungen, -deformationen und frühzeitiger Arthrose – oft verbunden mit chronischen Schmerzen und Funktionseinschränkungen (hämophile Arthropathie oder „Blutergelenk“). Diese Veränderungen machen nicht selten die Durchführung invasiver Eingriffe bis hin zum völligen Gelenkersatz oder auch Gelenkversteifung, aber auch den Einsatz orthopädischer Hilfsmittel (z. B. orthopädische Schuhe), Gehhilfen u. a. erforderlich. Zudem sind muskuläre Beschwerden durch Fehl- oder Schonhaltung sowie Veränderungen des Knochenaufbaus typische Folgen. Muskelblutungen treten seltener spontan auf als Gelenkblutungen und sind meist traumatischer Genese. Je nach Lage und Größe des Muskels können sie jedoch extrem langwierig sein und durch irreversible Muskelschädigung oder durch Kompression von Nerven und Gefäßen zu bleibenden Beeinträchtigungen führen.

Die Hämophilie B ist eine bislang nicht heilbare, chronische Erkrankung, die eine lebenslange Therapie erfordert. Primäre Ziele der Hämophilie B-Therapie sind die Behandlung und die Prävention von Blutungsepisoden und ihrer Folgeschäden. Derzeit werden diese Ziele bei Patienten mit Hämophilie B durch die intravenöse Verabreichung eines FIX-Präparates verfolgt. Beim prophylaktischen Ansatz erfolgt eine regelmäßige Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors, mit dem Ziel insbesondere Spontanblutungen und Blutungen nach Bagatelltraumata *a priori* zu verhindern und damit die Hämophilie-typischen Folgekomplikationen möglichst zu vermeiden. Derzeit stehen zum einen Standardhalbwegszeitprodukte (standard half-life, SHL) zur Verfügung, welche im Rahmen der Prophylaxe in der Regel zwei bis drei Infusionen pro Woche erfordern, um die Faktorspiegel zumindest auf über 1 % zu halten. Die aktuelle Leitlinie der Bundesärztekammer fordert Talspiegel von mindestens 3 bis 5 %. Dieses Mindestziel wurde erst mit der Einführung der halbwegszeitverlängerten FIX-Präparate (extended half-life, EHL) in der Praxis realisierbar, die je nach Präparat jede oder alle zwei Wochen (teils alle drei Wochen) appliziert werden müssen. Faktorspiegel von 1 % wurden zuvor als angemessenes Ziel erachtet, um einen schweren Phänotyp in einen moderaten oder milden Phänotyp umzuwandeln. Faktorspiegel von 1 – 3 % reichen jedoch nicht aus, um Blutungen vollständig zu verhindern; das Blutungsrisiko bleibt somit bestehen und für eine effektive Verhinderung von Blutungen sind dementsprechend höhere Talspiegel anzustreben (> 3 – 5 % oder höher). Weiterhin sollen die höher angestrebten Talspiegel von 3 – 5 % Hämophilie-bedingten Gelenkveränderungen vorbeugen, die sich bei den zuvor angestrebten Faktorspiegeln von 1 % über die Krankheitsjahre weiterhin entwickeln. Inzwischen dominieren EHL-Präparate in der Therapie der Hämophilie B-Patienten. Trotz der großen Fortschritte in der Prophylaxe, die insbesondere mit EHL-Präparaten erzielt wurden, sind Durchbruchblutungen und Arthropathien noch immer nicht vollständig beseitigt und die Behandlung ist nach wie vor invasiv. Die Patienten haben durch den kontinuierlich sinkenden Faktorspiegel zwischen den einzelnen Infusionen ein hohes Risiko für spontane Durchbruchblutungen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neben individuellen Herausforderungen, wie insbesondere die lebenslange, strikte Therapieadhärenz sowie die Notwendigkeit, die eigenen körperlichen Aktivitäten der aktuellen FIX-Aktivität stets anzupassen, belegen aktuelle Daten zudem, dass die derzeit geforderten Mindesttalspiegel immer noch deutlich zu niedrig angesetzt sind. So zeigen neuere Untersuchungen von On-Demand-Patienten mit nicht-schwerer Hämophilie ohne Prophylaxe, dass erst ab FIX-Spiegeln von etwa 20 % hämophile Arthropathien weitestgehend vermieden werden. Den FIX-Spiegel dauerhaft in diesem Bereich zu halten, stellt jedoch auch mit den derzeit verfügbaren EHL-Präparaten eine erhebliche therapeutische Herausforderung dar.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Eine lebenslange Dauerprophylaxe, idealerweise mit einem FIX-Produkt mit verlängerter Halbwertszeit, gilt bislang als Goldstandard für die Hämophilie B-Therapie. Sie führt – konsequent angewendet – bereits zu einer erheblichen Verbesserung der Situation der Betroffenen. Dennoch treten selbst bei guter Adhärenz auch unter Dauerprophylaxe immer wieder Blutungen auf. Während intrakranielle Blutungen oder Blutungen in innere Organe bleibende Organschäden verursachen oder gar tödlich verlaufen können, sind es vor allem die wiederholten Blutungen in die Gelenke und Muskeln, die bei vielen Patienten schon relativ früh zu zunehmenden körperlichen Einschränkungen führen. So können bereits ein oder zwei Blutungsepisoden in einem einzelnen Gelenk Entzündungen auslösen und im Verlauf zu chronischen Gelenkschäden bzw. hämophiler Arthropathie führen.

Prophylaxe- und On-Demand-Therapieregime verursachen therapieprinzipbedingt starke Schwankungen der FIX-Plasmaspiegel. Dabei steigt mit abnehmendem Faktorspiegel das Risiko für Blutungen immer weiter an. Untersuchungen an Patienten ohne Prophylaxetherapie mit milder oder moderater Hämophilie belegen, dass es erst ab dauerhaften konstant hohen Spiegeln von etwa 20 % und höher kaum noch zu Gelenkblutungen kommt. Die Folge der wiederholten Gelenkblutungen, die chronische Synovitis bzw. im weiteren Verlauf die hämophile Arthropathie, führt zu Bewegungs- und Mobilitätseinschränkungen, aber auch Muskelatrophie und ggf. Beinachsenabweichung. Dies macht – neben insbesondere physiotherapeutischen Maßnahmen – häufig invasive Interventionen wie z. B. Embolisationen (der künstliche Verschluss eines Blutgefäßes), Radiosynoviorthese (nuklearmedizinisches Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen der Synovia), Synovektomie (operative Entfernung der Gelenkschleimhaut innerhalb eines Gelenks), Gelenkersatz oder eine Gelenkversteifung (Arthrodesis) erforderlich. Entsprechende chirurgische Eingriffe sind bei Hämophilen tendenziell komplikationsträchtiger.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Trotz der belegten Vorteile der Prophylaxe und den bekannten Folgen schlechter Therapieadhärenz berichten viele Patienten, dass sie ihren vorgegebenen Therapieplan für die Faktorerersatztherapie nicht immer einhalten. Die resultierenden, besonders niedrigen Talspiegel machen sie verstärkt anfällig für Blutungen. Als Haupthindernis für eine konsequente Prophylaxe geben die Patienten den Zeitaufwand bzw. die Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens an. Die FIX-Infusionen im Rahmen der Prophylaxe erfordern lebenslange und schmerzhafte Venenpunktionen – je nach Produkt und Dosierungsschema bis zu über 150 pro Jahr. Neben möglichen Komplikationen, wie einer Gerinnselbildung oder Infektionen, stellen diese häufigen Punktionen vor allem eine erhebliche, direkte Belastung für die Venen dar. Verhärtungen und Vernarbungen sind längerfristig kaum zu vermeiden und machen die Infusionen über die Jahre zunehmend schwieriger. Die Abnahme von Sehkraft und Beweglichkeit machen die übliche eigenständige Heimselbstinfusion mit fortschreitendem Alter immer herausfordernder. Nicht selten müssen die Patienten die Hilfe Dritter in Anspruch nehmen, verbunden mit einem Autonomieverlust bzw. daraus resultierenden neuen Abhängigkeiten.

Die dargestellten Aspekte verdeutlichen, dass insbesondere Menschen mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B trotz vieler Verbesserungen und unter Anwendung der derzeit bestverfügbaren Therapien weiterhin Blutungen und eine beeinträchtigte Lebensqualität aufweisen. Es besteht daher weiterhin ein ungedeckter medizinischer Bedarf an neuen Therapien, um den großen, dauerhaften Behandlungsaufwand durch die derzeit erforderlichen, regelmäßigen intravenösen Infusionen zu minimieren sowie durch dauerhaft angehobene, möglichst konstante Faktorspiegel die Häufigkeit von Blutungen und deren Folgeschäden weiter zu reduzieren und dadurch die Unabhängigkeit und Lebensqualität der Betroffenen weiter zu normalisieren.

EtranaDez ist eine *in-vivo*-Gentherapie, die entwickelt wurde, um bei Patienten mit Hämophilie B, die derzeit eine FIX-Prophylaxetherapie anwenden, durch eine einmalige, intravenöse Infusion eine langfristige Unabhängigkeit von regelmäßigen Faktorgaben zu erreichen. Aus der Anwendung von EtranaDez resultiert eine endogen erfolgende, kontinuierliche FIX-Produktion und dadurch eine weitestgehend normalisierte Gerinnungsfähigkeit des Blutes ohne Substitution in Form von FIX-Präparaten. Da die endogene Faktorproduktion einen kontinuierlichen, wirksamen FIX-Spiegel ermöglicht, unterscheidet sich die klinische Situation grundlegend vom pulsatilen Vorgehen bei einer Faktortherapie, die von starken FIX-Spiegelschwankungen gekennzeichnet ist.

Hinsichtlich der Durabilität der Behandlung mit EtranaDez zeigt sich unter Berücksichtigung von Evidenz aus klinischen Studien in der Gesamtschau, dass es begründete Annahmen gibt, von einer langanhaltenden und stabilen Durabilität bei EtranaDez auszugehen. So zeigt die HOPE-B Studie auch 2 Jahre nach EtranaDez-Gabe eine stabile FIX-Aktivität. Diese Ergebnisse werden durch die Phase-IIb-Studie gestützt, in der die Patienten über einen Zeitraum von derzeit mind. 3 Jahren eine stabile FIX-Aktivität aufweisen. Bestätigt werden die genannten Ergebnisse durch die Phase-I/II-Studie zu AMT-060, welches sich nur in einer einzigen Aminosäure von EtranaDez unterscheidet. Die Studie belegt eine stabile FIX-Aktivität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

über mindestens 5 Jahre. Auch weitere Hämophilie-B-Gentherapieprogramme haben über mehrere Jahre hinweg anhaltende FIX-Aktivitätsspiegel gezeigt. So zeigt die UCL/St. Jude-Studie langanhaltende FIX-Aktivitätsspiegel von bis zu 12 Jahren nach der Gentherapie-Infusion ohne Tendenz zum Abfall. In der Studie wird ein nahezu mit AMT-60 bzw. EtranaDez identisches Konstrukt verwendet. Die Durabilitätsnachweise aus klinischen Studien werden durch statistische Modellierungen ergänzt, die einen Ausblick auf die Durabilität über den bisher bereits bekannten Zeitraum hinaus nach EtranaDez Gabe geben. Modellierungen von Shah *et al.* schätzen, dass über 80 % der Patienten auch 25,5 Jahre nach der Gabe von EtranaDez von der Wirksamkeit profitieren und weiterhin ohne Prophylaxeregime auskommen werden. Der unabhängige ICER-Bericht prognostiziert eine ähnliche Durabilitätserwartung von 23 Jahren im Base-Case-Szenario.

Mit EtranaDez steht den Betroffenen nun erstmalig eine Gentherapie zur Verfügung, die mit einer einzigen Gabe eine stabile Erhöhung der mittleren FIX-Aktivität ermöglicht, hämostatischen Schutz bietet und gleichzeitig eine FIX-Dauerprophylaxe langfristig überflüssig macht. Durch den Markteintritt von EtranaDez in Deutschland steht den Patienten eine Therapieoption zur Verfügung, die eine zuverlässige Wirksamkeit mit gleichzeitig hoher Lebensqualität verbindet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	231 – 358
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	Erwachsene Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	Erheblich	231 – 358
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	Die Höhe der Jahrestherapiekosten orientiert sich an den durchschnittlichen Jahrestherapiekosten der bisherigen Dauertherapie, unter Berücksichtigung des Zusatznutzens
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen aus der Fachinformation

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutgerinnungsstörungen erfahrenen Arztes eingeleitet werden und die Verabreichung sollte in einem Umfeld erfolgen, in dem Personen und Ausrüstung für eine sofortige Behandlung infusionsbedingter Reaktionen zur Verfügung stehen. Hemgenix sollte nur an Patienten verabreicht werden, die nachweislich keine FIX-Inhibitoren aufweisen. Vor der Verabreichung sollte eine Basisuntersuchung der Lebergesundheit und eine Untersuchung auf bereits vorhandene neutralisierende Anti-AAV5-Antikörper durchgeführt werden.

Die empfohlene Dosis von EtranaDez ist eine Einzeldosis von 2×10^{13} gc/kg Körpergewicht, entsprechend 2 ml/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion nach Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung. EtranaDez kann nur einmal verabreicht werden. Der Wirkungseintritt kann innerhalb mehrerer Wochen nach der Verabreichung erfolgen. Daher kann eine hämostatische Unterstützung mit exogenen humanem FIX in den ersten Wochen nach der EtranaDez-Infusion für eine ausreichende FIX-Versorgung für die ersten Tage nach der Behandlung erforderlich sein. Nach der Verabreichung wird die Überwachung der FIX-Aktivität (z. B. wöchentlich für 3 Monate) empfohlen, um das Ansprechen des Patienten auf EtranaDez zu verfolgen. Falls nach der Verabreichung keine erhöhten FIX-Aktivitätsspiegel im Plasma erreicht werden, diese wieder fallen, oder eine Blutung nicht unter Kontrolle ist oder erneut auftritt, wird ein Test auf FIX-Hemmkörper zusammen mit einem FIX-Aktivitätstest empfohlen.

Es werden keine Dosisanpassungen empfohlen für ältere Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Patienten mit Lebererkrankungen oder HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-positive Patienten. EtranaDez ist kontraindiziert bei Patienten mit akuten oder nicht kontrollierten chronischen Leberinfektionen, bei Patienten mit bekannter fortgeschrittener Leberfibrose oder -zirrhose und wird auch für die Anwendung bei Patienten mit anderen schwerwiegenden Lebererkrankungen nicht empfohlen. Die Anwendung bei immungeschwächten Patienten liegt im Ermessen des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des allgemeinen Gesundheitszustands des Patienten und der möglicherweise erforderlichen Anwendung von Kortikosteroiden infolge der Behandlung mit EtranaDez. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit und Wirksamkeit von EtranaDez bei Kindern von 0 bis 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Eine Behandlung ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, aktiven Infektionen (sowohl akute wie unkontrollierte chronische) sowie bei Patienten mit bekannter fortgeschrittener Leberfibrose oder -zirrhose kontraindiziert.

Vor der Behandlung mit EtranaDez sollten folgende Parameter erhoben bzw. folgende Untersuchungen durchgeführt werden: Titer auf bereits vorhandene neutralisierende Anti-AAV5-Antikörper, Lebertransaminasen/-enzyme (ALT, AST, ALP, Gesamtbilirubin), Ultraschalluntersuchung und Elastographie der Leber, FIX-Inhibitoren. Während der Behandlung sollten die Patienten über die gesamte Infusionsdauer und mindestens 3 Stunden nach Beendigung der Infusion engmaschig auf Infusionsreaktionen überwacht werden. Nach der Behandlung mit EtranaDez sind folgende Parameter zu überwachen: Lebertransaminasen/-enzyme (ALT, AST, CPK), FIX-Aktivität, FIX-Inhibitoren. Nach der Anwendung von EtranaDez kann eine Kortikosteroidbehandlung basierend auf einer Erhöhung der Lebertransaminasen notwendig sein, um die Immunreaktion auf die Behandlung zu dämpfen.

Patienten mit Hämophilie B haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein geringeres Risiko für thromboembolische Ereignisse, welches durch die Behandlung mit EtranaDez auf das potenzielle Risiko einer Thromboembolie wie in der nicht-hämophilen Allgemeinbevölkerung ansteigen kann.

Männliche Patienten sollten über die Notwendigkeit von Verhütungsmaßnahmen bei sich und ihren Partnerinnen im gebärfähigen Alter informiert werden. Mit EtranaDez behandelte Patienten dürfen außerdem kein Blut, Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden.

Es wird empfohlen, dass Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für ein hepatozelluläres Karzinom (wie z. B. Leberfibrose, Hepatitis-C- oder -B-Erkrankung, nichtalkoholische Fettlebererkrankung) sich regelmäßigen Leber-Ultraschalluntersuchungen unterziehen und für mindestens 5 Jahre nach der Verabreichung von EtranaDez regelmäßig (z. B. jährlich) auf erhöhte AFP-Werte untersucht werden.

Es wird erwartet, dass die Patienten in eine Nachbeobachtungsstudie aufgenommen werden, in der die behandelten Hämophiliepatienten 15 Jahre lang beobachtet werden, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der Gentherapie mit EtranaDez zu belegen.

Die Begleitmedikation von Patienten sollte nach der Verabreichung von EtranaDez überwacht werden, und die Notwendigkeit einer Änderung der Begleitmedikation basierend auf dem individuellen Gesundheitszustand der Leber und des hepatischen Risikos des Patienten geprüft werden. Wenn ein neues Medikament hinzukommt, wird eine engmaschige Überwachung der ALT- und FIX-Aktivitätsspiegel empfohlen, damit potenzielle Auswirkungen auf beide Spiegel erkannt werden können. Vor der Verabreichung von EtranaDez an Patienten, die potenziell hepatotoxische Arzneimittel erhalten oder andere hepatotoxische Wirkstoffe anwenden, und bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Entscheidung über die Akzeptanz solcher Wirkstoffe nach der Behandlung mit EtranaDez sollten Ärzte berücksichtigen, dass die Wirksamkeit von EtranaDez möglicherweise reduziert wird und das Risiko für schwerwiegendere hepatische Reaktionen, insbesondere im ersten Jahr nach der Verabreichung von EtranaDez erhöht wird. Vor der Infusion von EtranaDez ist auf einen aktuellen Impfschutz des Patienten zu achten. Während einer möglicherweise erfolgenden begleitenden immunmodulatorischen Therapie sollten Patienten keine Lebendimpfstoffe erhalten.

Bei gebärfähigen Frauen wird EtranaDez nicht empfohlen und nach Verabreichung von EtranaDez müssen zeugungsfähige Patienten und ihre Partnerinnen im gebärfähigen Alter für 12 Monate mit Hilfe einer Barriere-Kontrazeption eine Schwangerschaft verhindern. Männer, die mit EtranaDez behandelt werden, dürfen keinen Samen spenden, um das potenzielle Risiko einer väterlichen Keimbahnübertragung zu minimieren. EtranaDez darf auch während der Schwangerschaft der Stillzeit nicht angewendet werden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in klinischen Studien mit EtranaDez waren Kopfschmerzen (sehr häufig; 31,6 % der Patienten), ALT-Erhöhungen (sehr häufig; 22,8 % der Patienten), AST-Erhöhungen (sehr häufig; 17,5 % der Patienten) und grippeähnliche Erkrankungen (sehr häufig; 14 % der Patienten).

Bedingungen für das Inverkehrbringen

EtranaDez ist auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung erhältlich.

Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

EtranaDez hat eine Zulassung unter „besonderen Bedingungen“ erhalten. Als spezifische Verpflichtungen sind Ergebnisse aus insgesamt drei Studien vorzulegen: die finalen Ergebnisse der Phase III Studie HOPE-B und der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 sowie die Interimsanalyse der observationellen Registerstudie CSL222_4001.

Informationen zum Risk-Management-Plan (RMP)

Neben den im RMP festgelegten Maßnahmen (Extensionsstudie zur Langzeitüberwachung der in der Phase III Studie HOPE-B und der Phase IIb Studie CT-AMT-061-01 behandelten Patienten, Befragung von Angehörigen der Gesundheitsberufe [Healthcare Professionals, HCP] zu den zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung, observationelle Registerstudie CSL222_4001) ist außerdem die Bereitstellung von behördlich genehmigtem Schulungsmaterial erforderlich. Dieses beinhaltet einen Leitfaden für HCP, die Fachinformation, einen Leitfaden für Patienten/Betreuer sowie eine Patientenkarte und die Packungsbeilage.