

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix®)

CSL Behring GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.04.2023

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: Das zellbasierte Modell der Gerinnung [8]	8
Abbildung 2-2: Etranacogen dezaparvovec (eigene Darstellung, erstellt mit BioRender.com)	9
Abbildung 2-3: AAV-Vektor-Transduktionsweg (schematisch, vereinfacht) (eigene Darstellung, erstellt mit BioRender.com)	10
Abbildung 2-4: Faktorerersatztherapie vs. Gentherapie mit Etranacogen dezaparvovec (eigene Darstellung, erstellt mit BioRender.com).....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
AAV5	Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
EtranaDez	Etranacogen dezaparvovec
F	Gerinnungsfaktor
FII/FIIa	Gerinnungsfaktor II ([Pro]Thrombin)
FV	Gerinnungsfaktor V
FVII/FVIIa	(Aktivierter) Gerinnungsfaktor VII
FVIII/FVIIIa	(Aktivierter) Gerinnungsfaktor VIII
FIX/FIXa	(Aktivierter) Gerinnungsfaktor IX
FX/FXa	(Aktivierter) Gerinnungsfaktor X
FXI/FXIa	(Aktivierter) Gerinnungsfaktor XI
PZN	Pharmazentralnummer
TF	Tissue factor (Gewebefaktor)
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor

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:	Etranacogen dezaparvovec
Handelsname:	Hemgenix®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

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
18049662	EU/1/22/1715/001	1 x 10 ¹³ Genomkopien/ml	Kleinste Einheit: 10 ml Durchstechflasche Basierend auf dem Körpergewicht des Patienten enthält jede Packung die notwendige Anzahl an Durchstechflaschen für die individuell notwendige Dosis.

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.

Etranacogen dezaparvovec (Handelsname: Hemgenix®) wird zur Behandlung von Erwachsenen mit Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) eingesetzt [1]. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine seltene genetische Gerinnungsstörung, die auf einen Mangel an Gerinnungsfaktor-IX-(FIX)-Aktivität zurückzuführen ist. Etranacogen dezaparvovec ist das erste zugelassene Gentherapeutikum im Indikationsgebiet der Hämophilie B. Nachfolgend wird sowohl näher auf die Ätiologie der Hämophilie B als auch den Wirkmechanismus von Etranacogen dezaparvovec (nachfolgend als EtranaDez bezeichnet) eingegangen.

Ätiologie der Hämophilie B

Hämophilie B ist eine seltene X-chromosomal, rezessiv vererbte Blutgerinnungsstörung, die durch einen Mangel an FIX-Aktivität gekennzeichnet ist. Daher betrifft die Erkrankung im Allgemeinen Männer, Frauen sind nur sehr selten, und wenn meist nur mild, betroffen. Die Mehrheit der Hämophiliefälle ist ererbt; etwa 30 % sind die Folge einer Spontanmutation in der Keimbahn [2; 3]. Zu den Veränderungen im FIX-Gen, die Hämophilie B verursachen können, gehören insbesondere Punktmutationen, Deletionen, Insertionen, Duplikationen und komplexe Veränderungen [4].

Der Gerinnungsfaktor-IX, eine Serinprotease [EC 3.4.21.22], wird in der Leber, genauer in den Hepatozyten, Vitamin-K-abhängig als zunächst inaktives Proenzym synthetisiert und in das Blut abgegeben. In der komplex regulierten Gerinnungskaskade aus 13 (bekannten) Proteinen im Blut ist FIX ein wichtiges Glied. Diese bewirkt die Bildung eines Fibrinnetzwerkes und sichert zusammen mit der Gefäßreaktion und der Thrombozytenadhäsion bzw. -aggregation die Blutstillung (Hämostase) [5]. Ein Mangel an FIX-Aktivität führt entsprechend dazu, dass die

Ausbildung eines stabilen Fibrinnetzwerkes, und somit eine Blutstillung, nicht oder nur stark verlangsamt erfolgt.

Die klassische Gerinnungskaskade besteht aus dem intrinsischen und dem extrinsischen Pfad und einer gemeinsamen Endstrecke. In den letzten Jahrzehnten hat sich das Verständnis der Gerinnungskaskade jedoch stark erweitert und verändert. Das zellbasierte Modell der Gerinnung spiegelt die derzeit aktuelle Vorstellung hinsichtlich des Ablaufes der Blutgerinnung *in vivo* wider [6]. Dabei lässt sich der Ablauf in Phasen unterteilen: Aktivierung, Amplifikation, Propagierung und stabile Gerinnselbildung (siehe Abbildung 2-1).

Die Aktivierungsphase beginnt in der Regel durch die verletzungsbedingte Exposition des subendothelial gelegenen Gewebefaktors (Tissue factor, TF) mit Blut. Der TF bindet Gerinnungsfaktor VII, der dabei (zusammen mit Calcium-Ionen) zu FVIIa aktiviert wird. Dieser zellgebundene Multikomponenten-Enzymkomplex spaltet Gerinnungsfaktor X (FX) zu FXa¹. Zusammen mit Calcium und Gerinnungsfaktor V (FV) bildet nun FXa den Prothrombinasekomplex, der nun in der Amplifikationsphase den Gerinnungsfaktor II (FII, Prothrombin) in FIIa (Thrombin) spaltet. Die Thrombinbildung ist jedoch durch den gefäßwandständigen Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) noch begrenzt. Durch das gebildete Thrombin werden nun jedoch weitere Thrombozyten aktiviert an deren Oberfläche nun die Thrombinbildung schlagartig zunimmt (Propagierung/Ausdehnung), indem die bis jetzt gebildeten geringen Thrombinmengen die Aktivatoren FV zu FVa und FVIII zu FVIIIa, sowie das Proenzym FXI zu FXIa aktivieren [6; 7]. Die Aktivierung von FIX zu aktiven FIXa – dessen Aktivität bei Hämophilie B unzureichend vorhandenen ist – wird sowohl durch FXIa (zusammen mit seinem Kofaktor, dem hochmolekularen Kininogen) als auch durch den FVIIa-Tissue-Factor-Komplex bewirkt. Da der FVIIa-TF-Komplex sowohl FX als auch FIX zu FXa bzw. FIXa aktiviert, treffen sich bei der FX-Aktivierung intrinsischer und extrinsischer Pfad. Faktor-XIa kann nun im Prothrombinase-Komplex zusammen mit FVa, Calciumionen und Phospholipiden (vorzugsweise aus der Thrombozytenmembran) ausreichende Mengen Prothrombin zu Thrombin spalten, das wiederum durch die Spaltung von Fibrinogen (in Zusammenspiel mit FXIIIa) das stabile Fibrinnetz entstehen lässt.

¹ Das Suffix a nach dem Gerinnungsfaktor zeigt jeweils an, dass sich dieser im aktivierten Zustand befindet

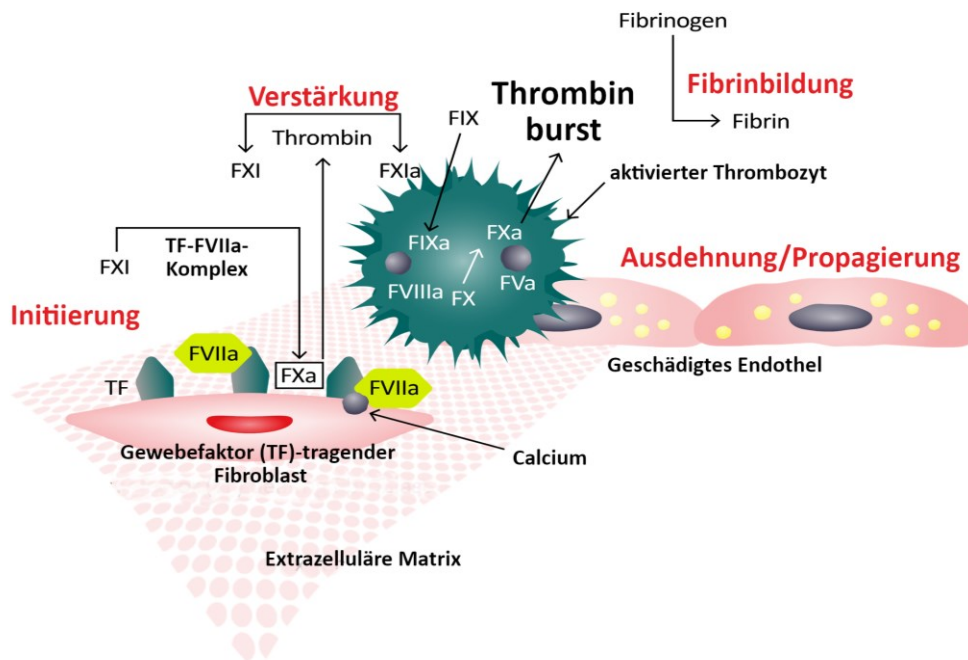


Abbildung 2-1: Das zellbasierte Modell der Gerinnung [8]

EtranaDez ist ein vektorbasiertes Gentherapeutikum, das einen rekombinanten AAV5-(Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5)-Vektor mit der FIX-Padua-Variante unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promotors umfasst und darauf abzielt, ein FIX-kodierendes Transgen in die Hepatozyten zu liefern, um eine anhaltende endogene FIX-Expression bei Patienten mit Hämophilie B zu fördern [9]. Das für EtranaDez ausgewählte Transgen kodiert für eine hyperaktive FIX-Variante, die als „Padua“ bekannt ist, die erstmals 2009 von Paolo Simioni *et al.* in Padua/Italien beschrieben wurde [10].

Ursprünglich wurde die Entwicklung eines Gentherapeutikums für die Hämophilie B mit AMT-060 begonnen. Dieses weist das gleiche Kapsid- und Genkassetten-Design wie EtranaDez auf, es wird jedoch ein Wildtyp-Transgen verwendet [11]. Nach der Phase I/II-Studie mit AMT-060 entstand als Weiterentwicklung von AMT-060 EtranaDez unter Verwendung der Padua-Variante des Gens. Diese natürlich vorkommende Variante des FIX-Gens unterscheidet sich vom sog. Wildtyp-FIX nur durch eine einzige Aminosäuresubstitution (Arginin zu Leucin an Position 338 [R338L]) [12; 13]. Die Padua-Variante zeichnet sich im Vergleich zum Wildtyp-FIX durch eine um etwa das 5- bis 8-fache höhere spezifische Aktivität aus [14]. Somit kann mit EtranaDez (ehemalig AMT-061, umbenannt in CSL222), bei gleicher Transduktionseffizienz und gleichem Proteinexpressionsniveau wie bei AMT-060, eine entsprechend 5- bis 8-fach höhere FIX-Aktivität im Blut erreicht werden. Weder *in silico* noch *in vivo* ergaben sich bisher Hinweise für eine höhere Immunogenität von EtranaDez gegenüber dem Wildtyp-Konstrukt AMT-060 [15].

Obwohl Infektionen mit Wildtyp-AAV beim Menschen offenbar häufig sind, sind Adeno-assoziierte Viren nicht als Pathogene beim Menschen bekannt [16]. Darüber hinaus kann EtranaDez nicht selbst replizieren und ist damit nicht infektiös, wenn es in die Umwelt gelangt [16].

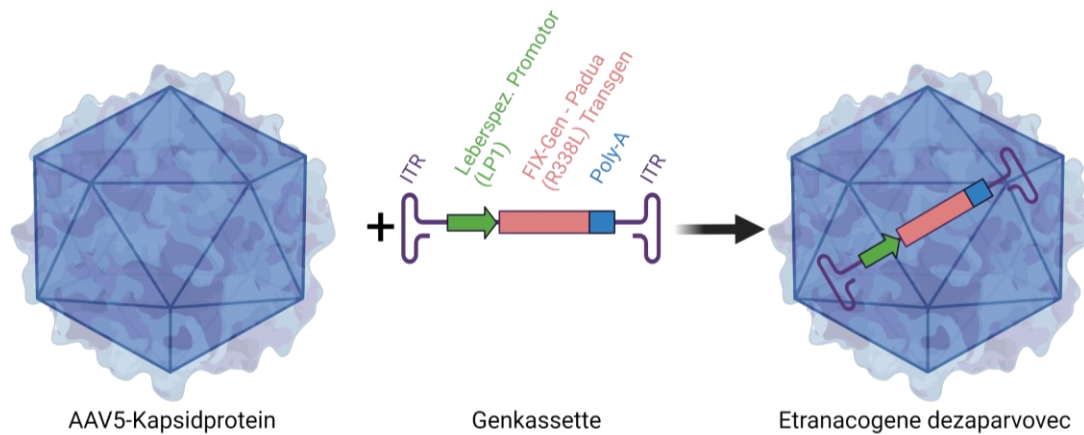


Abbildung 2-2: EtranaDez (eigene Darstellung, erstellt mit BioRender.com)

EtranaDez basiert auf AAV5, dessen Genom vollständig durch die, das Codon-optimierte Transgen des FIX-Padua enthaltende Genkassette ersetzt wurde. Durch das fehlende Virusgenom ist EtranaDez nicht mehr vermehrungsfähig und damit nicht mehr infektiös. Der leberspezifische Promotor, LP1, gewährleistet eine praktisch exklusive Transgenexpression in Hepatozyten. Das in der Phase I/II Studie verwendete Vektorkonstrukt (AMT-060) verwendete noch das Wildtyp-FIX-Gen und ist damit nahezu identisch zu EtranaDez (AMT-061, CSL222); der Unterschied besteht lediglich in einer Punktmutation, Arginin zu Leucin an Position 338, entsprechend der natürlichen Padua-Variante des FIX.

AAV5: Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5; ITR: inverted terminal Repeat, FIX: Gerinnungsfaktor IX

Wirkmechanismus von EtranaDez

EtranaDez ist ein *in-vivo*-Gentherapie, das entwickelt wurde, um eine Kopie des menschlichen FIX-Gens in Hepatozyten von Menschen mit Hämophilie B einzuführen und diese so in die Lage zu versetzen, langfristig und kontinuierlich den bisher unzureichend vorhandenen FIX selbst zu produzieren [1].

Nach einer einmaligen intravenösen Infusion gelangt EtranaDez in die Leber, wo es aufgrund des Tropismus von AAV5 an Serotyp-spezifische Rezeptoren bevorzugt auf der Zelloberfläche der Leberzellen bindet. Nach rezeptorvermittelter Aufnahme in die Hepatozyten kann es diese transduzieren [17]. Dabei gelangt das Transgen mit Hilfe des Vektorkapsids in den Zellkern, wo es fast ausschließlich extrachromosomal in (zumeist zirkulärer) episomaler Form vorliegt [18; 19].

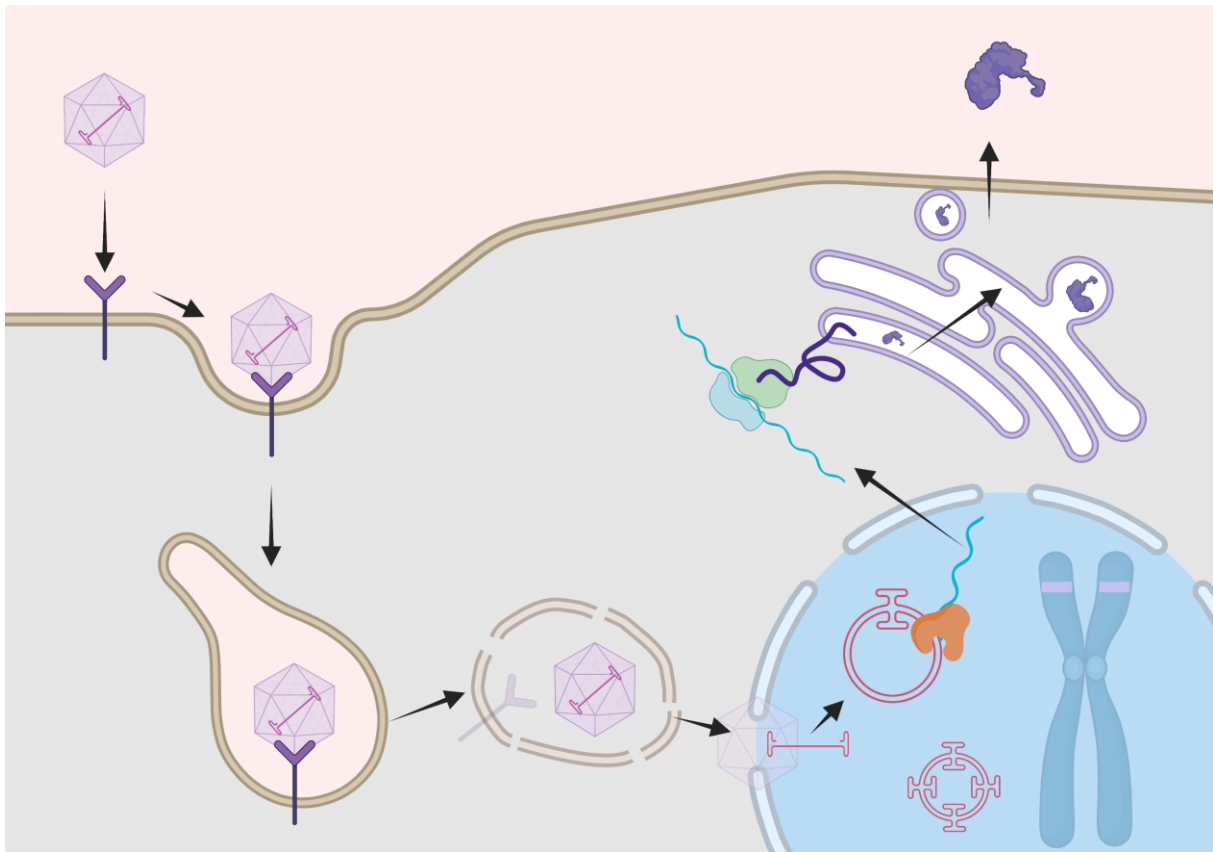


Abbildung 2-3: AAV-Vektor-Transduktionsweg (schematisch, vereinfacht) (eigene Darstellung, erstellt mit BioRender.com)

Nach Anheftung an die Wirtszelle und Bindung an spezifische Rezeptorproteine kommt es zur rezeptorvermittelten Endozytose mit anschließender intrazellulärer Sortierung in Endosom und Golgiapparat. Der Vektor wird unter Uncoating in den Kern importiert, wodurch das Transgen im Zellkern letztlich freigesetzt wird. Mehrere dieser zunächst linearen episomalen Transgene können sich zu zirkulären Strukturen zusammenlagern. Nach Bindung der RNA-Polymerase wird das Transgen im Kern transkribiert und die mRNA anschließend im Zytosol am Endoplasmatischen Retikulum translatiert. Das gebildete (und posttranslational modifizierte) FIX-Protein wird dann über den Golgi-Apparat transportiert und an das Blut abgegeben.

Da es sich bei der Hämophilie B um eine rezessive Erkrankung handelt, stört das unverändert verbleibende, weiterhin defekte, körpereigene FIX-Gen nicht. Aufgrund der Tatsache, dass das Transgen nicht regelhaft in die Zell-DNA integriert, geht man davon aus, dass es bei Zellteilungen nicht gleichmäßig auf die Tochterzellen verteilt wird und so über die Zeit verloren geht.

Durch den leberspezifischen Promotor LP1 der Expressionskassette von EtranaDez wird die hepatische Expression des FIX-Padua-Proteins gesteuert. Durch die nun endogen erfolgende, kontinuierliche FIX-Produktion stellt EtranaDez eine weitestgehend normalisierte Gerinnungsfähigkeit des Blutes her, und reduziert oder eliminiert Hämophilie-bedingte Blutungsepisoden sowie die Notwendigkeit einer dauerhaften FIX-Ersatzbehandlung [20].

Da die endogene Faktorproduktion nun einen kontinuierlichen, wirksamen FIX-Spiegel ermöglicht, unterscheidet sich die klinische Situation grundlegend vom pulsatilen Vorgehen bei einer Faktorthherapie, die von starken FIX-Spiegelschwankungen gekennzeichnet ist (Abbildung 2-4). Insbesondere im Bereich der Minima (Talspiegel) ist das Risiko für Blutungskomplikationen substanziell erhöht. So sind auch bei adäquater Prophylaxe (Gelenks-)Mikroblutungen – die klinisch häufig lange nicht in Erscheinung treten, aber bereits zu irreversiblen Gelenkschäden führen können – keine Seltenheit.

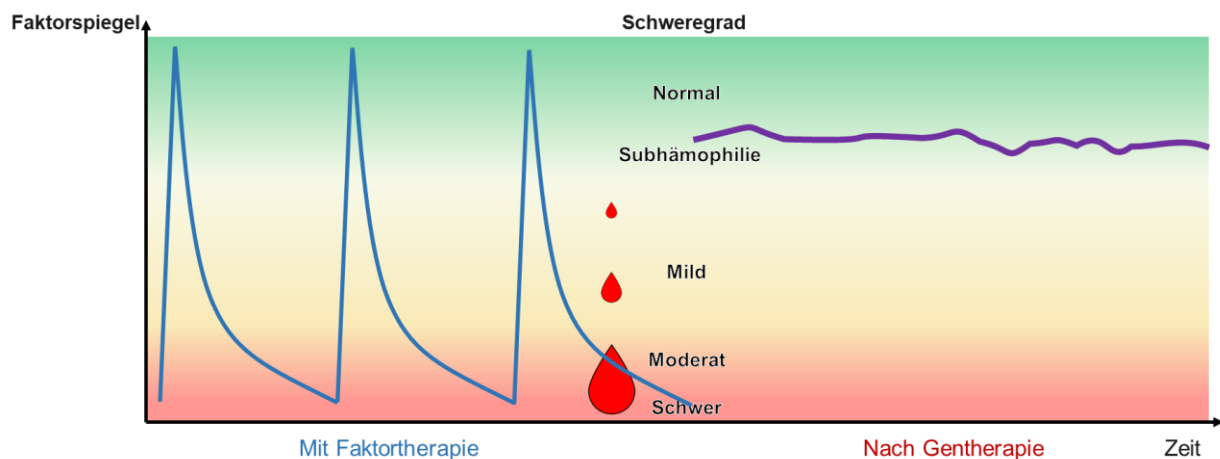


Abbildung 2-4: Faktorsersatztherapie vs. Gentherapie mit Etranacogen dezaparvovec (eigene Darstellung, erstellt mit BioRender.com)

Während bei der prophylaktischen Faktorsersatztherapie prinzipbedingt starke Schwankungen in den Wirkspiegeln auftreten, erreicht die Gentherapie kontinuierliche, stabile Wirkspiegel und vermeidet so die Risiken (z. B. Thrombose bzw. [Spontan-]Blutungen) der Faktorspiegelextrema weitestgehend. Schematische Darstellung.

Derzeit kann aus der abgeschlossenen Phase I/II-Studie (NCT0239634) mit AMT-60 eine Wirkdauer von 5 Jahren bestätigt werden [21]. Über einen 5-jährigen Nachbeobachtungszeitraum stieg die mittlere endogene FIX-Aktivität in Kohorte 1 im Jahr 5 auf 5,2 % an. In ähnlicher Weise zeigte die Studie in der hochdosierten Kohorte 2, dass die mittlere FIX-Aktivität im Jahr 5 auf 7,2 % anstieg. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass der Verbrauch der FIX-Ersatztherapie um 84 % (Kohorte 1) bzw. 99 % (Kohorte 2) zurückging [21]. Weiterhin befindet sich EtranaDez in zwei laufenden Studien: AMT-061-01 (Phase IIb; NCT03489291) und AMT-061-02 (Phase III; NCT03569891). Die Ergebnisse des 3-jährigen Nachbeobachtungszeitraums der Phase IIb-Studie zeigten bereits eine Woche nach der Anwendung von EtranaDez FIX-Aktivitätswerte von ≥ 5 % mit einer mittleren FIX-Aktivität von 37 % nach 3 Jahren [22]. Im vorliegenden Dossier liegen Daten zur Wirksamkeit aus 2 Jahren der Phase III-Studie HOPE-B vor [23]. 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 [24].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Weiterhin bestehen Unterschiede in der Durabilität der Wirksamkeit einer Gentherapie zwischen Hämophilie A und Hämophilie B. Aus bereits abgeschlossenen und noch laufenden Studien bei Hämophilie B Patienten geht bisher hervor, dass die Transgenexpression beständig bleibt [25; 26]. Im Gegensatz dazu sind nach 6 Jahren die FVIII-Spiegel in der am längsten laufenden FVIII-Studie mit Valoctogen Roxaparvovec die ursprünglich erreichten Spiegel von durchschnittlich 57,7 I.E./dl (Median 47,8 I.E./dl) auf 9,8 I.E./dl (gemessen im chromogenen Assay) gesunken [25; 27; 28].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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
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.	ja	20.02.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Informationen in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von EtranaDez entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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

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

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 administrativen Angaben in Abschnitt 2.1 wurden der Fachinformation von EtranaDez sowie den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers entnommen. Alle weiteren Angaben in diesem Abschnitt basieren auf mittels einer unsystematischen Literaturrecherche identifizierten relevanten Publikationen. Für die Angaben in Abschnitt 2.2 wurde ebenfalls die Fachinformation von EtranaDez verwendet.

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. CSL Behring GmbH 2023. Fachinformation Hemgenix 1 x 10¹³ Genomkopien/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2023.
2. Mannucci, P. M. & Tuddenham, E. G. 2001. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med*, 344, 1773-9.
3. Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M., Pipe, S. W., Carcao, M., Mahlangu, J., Ragni, M. V., Windyga, J., Llinas, A., Goddard, N. J., Mohan, R., Poonnoose, P. M., Feldman, B. M., Lewis, S. Z., van den Berg, H. M., Pierce, G. F., panelists, W. F. H. G. f. t. M. o. H. & co, a. 2020. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*, 26 Suppl 6, 1-158.
4. Goodeve, A. C. 2015. Hemophilia B: molecular pathogenesis and mutation analysis. *J Thromb Haemost*, 13, 1184-95.
5. Bolton-Maggs, P. H. & Pasi, K. J. 2003. Haemophilias A and B. *Lancet*, 361, 1801-9.
6. Smith, S. A. 2009. The cell-based model of coagulation. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 19, 3-10.
7. Yesudasan, S. & Averett, R. D. 2019. Recent advances in computational modeling of fibrin clot formation: A review. *Comput Biol Chem*, 83, 107148.
8. Ho, K. M. & Pavey, W. 2017. Applying the cell-based coagulation model in the management of critical bleeding. *Anaesth Intensive Care*, 45, 166-76.
9. Pipe, S. W. e. a. 2020. First data from the Phase 3 HOPE-B Gene Therapy Trial: Efficacy and Safety of Etranacogene Dezaparvovec (AAV5-Padua hFIX variant; AMT-061) in Adults with Severe or Moderate-Severe Hemophilia B Treated Irrespective of Pre-existing Anti-Capsid Neutralizing Antibodies.
10. Simioni, P., Tormene, D., Tognin, G., Gavasso, S., Bulato, C., Iacobelli, N. P., Finn, J. D., Spiezia, L., Radu, C. & Arruda, V. R. 2009. X-linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med*, 361, 1671-5.
11. Miesbach, W., Meijer, K., Coppens, M., Kampmann, P., Klamroth, R., Schutgens, R., Tangelder, M., Castaman, G., Schwable, J., Bonig, H., Seifried, E., Cattaneo, F., Meyer, C. & Leebeek, F. W. G. 2018. Gene therapy with adeno-associated virus vector 5-human factor IX in adults with hemophilia B. *Blood*, 131, 1022-31.
12. Finn, J. D., Nichols, T. C., Svoronos, N., Merricks, E. P., Bellenger, D. A., Zhou, S., Simioni, P., High, K. A. & Arruda, V. R. 2012. The efficacy and the risk of immunogenicity of FIX Padua (R338L) in hemophilia B dogs treated by AAV muscle gene therapy. *Blood*, 120, 4521-3.
13. Weber, A., Engelmaier, A., Voelkel, D., Pachlinger, R., Scheiflinger, F., Monahan, P. E. & Rottensteiner, H. 2018. Development of Methods for the Selective Measurement of the Single Amino Acid Exchange Variant Coagulation Factor IX Padua. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 10, 29-37.
14. Samelson-Jones, B. J., Finn, J. D., George, L. A., Camire, R. M. & Arruda, V. R. 2019. Hyperactivity of factor IX Padua (R338L) depends on factor VIIIa cofactor activity. *JCI Insight*, 5.

15. Spronck, E. A., Liu, Y. P., Lubelski, J., Ehlert, E., Gielen, S., Montenegro-Miranda, P., de Haan, M., Nijmeijer, B., Ferreira, V., Petry, H. & van Deventer, S. J. 2019. Enhanced Factor IX Activity following Administration of AAV5-R338L "Padua" Factor IX versus AAV5 WT Human Factor IX in NHPs. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 15, 221-31.
16. Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) 2021. Stellungnahme des ZKBS zur Risikobewertung Adeno-assoziiierter Viren aus Primaten und davon abgeleiteter Vektoren.
17. Butterfield, J. S. S., Hege, K. M., Herzog, R. W. & Kaczmarek, R. 2020. A Molecular Revolution in the Treatment of Hemophilia. *Mol Ther*, 28, 997-1015.
18. Naso, M. F., Tomkowicz, B., Perry, W. L., 3rd & Strohl, W. R. 2017. Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. *BioDrugs*, 31, 317-34.
19. Verdera, H. C., Kuranda, K. & Mingozzi, F. 2020. AAV Vector Immunogenicity in Humans: A Long Journey to Successful Gene Transfer. *Mol Ther*, 28, 723-46.
20. CSL Behring 2022. Phase III, open-label, single-dose, multi-center multinational trial investigating a serotype 5 adeno-associated viral vector containing the Padua variant of a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) administered to adult subjects with severe or moderately severe hemophilia B.
21. Miesbach, W., Meijer, K., Coppens, M., Kampmann, P., Klamroth, R., Schutgens, R., Castaman, G., Sawyer, E. K. & Leebeek, F. W. G. 2021, ISTH 2021 Congress; Juli 17-21. Abstract OC 26.3. Five Year Data Confirms Stable FIX Expression and Sustained Reductions in Bleeding and Factor IX Use Following AMT-060 Gene Therapy in Adults with Severe or Moderate-severe Hemophilia B.
22. CSL Behring 2022. Phase IIb, open-label, single-dose, single-arm, multi-center trial to confirm the factor IX activity level of the serotype 5 adeno-associated viral vector containing the Padua variant of a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061) administered to adult subjects with severe or moderately severe hemophilia B.
23. CSL Behring GmbH 2023. Modul 4A - Hemgenix.
24. Nathwani, A. C. & Tuddenham, E. G. D. 2020. Haemophilia, the journey in search of a cure. 1960-2020. *Br J Haematol*, 191, 573-8.
25. Kaczmarek, R. 2022. Gene therapy - are we ready now? *Haemophilia*, 28 Suppl 4, 35-43.
26. Nathwani A.C., Reiss U., Tuddenham E., Chowdary P., McIntosh J., Riddell A., Pie J., Mahlangu J. N., Recht M., Shen Y., Halka K. G., Meagher M. M., Nienhuis A. W., Davidoff A.W., Mangles S., Morton C. L., Junfang Z. & Radulescu V. C. 2018. Adeno-Associated Mediated Gene Transfer for Hemophilia B: 8 Year Follow up and Impact of Removing "Empty Viral Particles" on Safety and Efficacy of Gene Transfer.
27. Laffan, M., Rangarajan, S., Lester, W., Symington, E., Madan, B., Hart, D., Li, M., Robinson, T., Pierce, G. & Wong, W. 2022. Hemostatic results for up to 6 years following treatment with valoctocogene roxaparvovec, an AAV5-hFVIII-SQ gene therapy for severe hemophilia A.
28. Miesbach, W., Klamroth, R., J., O. & Tiede A. 2022. Gentherapie der Hämophilie – Chancen und Risiken.