Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix®)

CSL Behring GmbH

Modul 3 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Stand: 28.04.2023

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **4**
Abkürzungsverzeichnis **5**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **8**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 43
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 70
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 73
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation 73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 89
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 105
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V 106
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 111

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Beziehung zwischen Schweregrad und Gerinnungsfaktor-Spiegel 14
Tabelle 3-2: In Deutschland zugelassene Gerinnungspräparate zur Behandlung der Hämophilie B 22
Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten mit Hämophilie B nach Schweregrad (Jahresbericht 2020) 38
Tabelle 3-4: Anzahl der prävalenten Patienten im Anwendungsgebiet von EtranaDez für das Jahr 2020 39
Tabelle 3-5: Entwicklung der Patientenzahlen in den nächsten Jahren in Deutschland – Prävalenz 41
Tabelle 3-6: Entwicklung der Patientenzahlen in den nächsten Jahren in Deutschland – Inzidenz 42
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 43
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 44
Tabelle 3-9: Übersicht der Ein-/Auschlusskriterien der berücksichtigten Publikationen 46
Tabelle 3-10: Suchstrategie (Pubmed) 46
Tabelle 3-11: Suchstrategie (Cochrane) 47
Tabelle 3-12: Liste der eingeschlossenen Publikationen 49
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 58
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 59
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 60
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 61
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 63
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 67
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) 68
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) 70
Tabelle 3-21: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“ 90
Tabelle 3-22: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung 95

Tabelle 3-23: Sicherheitsbedenken 95
Tabelle 3-24: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/ -Aktivitäten gemäß Pharmakovigilanzplan..... 96
Tabelle 3-25: Zusätzliche Studien, deren primäres Studienziel die Untersuchung der Wirksamkeit von EtranaDez ist, in deren Rahmen aber ebenfalls Sicherheitsdaten erhoben werden 98
Tabelle 3-26: Maßnahmen zur Risikominimierung 101
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 106

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: X-Chromosomale Vererbung der Hämophilie 13
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade 15
Abbildung 3-3: Schematische Darstellung der Struktur des FIX-Gens und -Proteins 18
Abbildung 3-4: Schematische Darstellung der Fluktuationen des FIX-Aktivitätsspiegels 23
Abbildung 3-5: Vorhersage der Anzahl von Gelenkblutungen in Abhängigkeit von der Faktoraktivität und der Altersgruppe bei Patienten mit Hämophilie B auf Basis eines Regressionsmodells 25
Abbildung 3-6: AAV-Vektoren bestehen aus einer Kapsid-Hülle und einer Genkassette 28
Abbildung 3-7: Faktorersatztherapie vs. Gentherapie mit EtranaDez 30
Abbildung 3-8: Bayessche statistische Modellvorhersage des kumulativen Gesamtprozentsatzes der behandelten Patienten, die im Laufe der Zeit zu FIX-Aktivitätsniveaus von weniger als 2 % zurückkehren werden [32] 32
Abbildung 3-9: Projizierte FIX-Werte über Zyklen [91] 33
Abbildung 3-10: Faktoraktivitätsspiegel über die Zeit nach Gentherapie mit Valoctogen Roxaparvovec und EtranaDez 35
Abbildung 3-11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche 48

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AAV5	Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5
AAV8	Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 8
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AFP	Alpha-Fetoprotein
AIC	Akaike Information Criteria
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT (GPT)	Alanin-Aminotransferase (= Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
aRMM	Additional Risk Minimzation Measures (zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung)
AST (GOT)	Aspartat-Aminotransferase (= Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products (Arzneimittel für neuartige Therapien)
BIC	Bayesian Information Criteria
bp	Basenpaare
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products (Ausschuss für Arzneimittel gegen seltene Krankheiten)
CPK	Creatine phosophokinase (Kreatinphosphokinase)
CSA	Chromogenic substrate assay (chromogener Assay)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DHR	Deutsches Hämophilieregister
DLP	Data Lock Point
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DSUR	Development Safety Update Report
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ED	Exposure days (Expositionstage)
EGF	Epidermal growth factor (epidermaler Wachstumsfaktor)
EHL	Extended half-life (halbwertszeitverlängert)
EHL-rFIX	Extended half-life-recombinant factor IX (halbwertszeitverlängert-rekombinanter Faktor IX)

Abkürzung	Bedeutung
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Endoplasmatisches Retikulum
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FIX/FIXa	Gerinnungsfaktor IX (aktiviert)
FVIII/FVIIIa	Gerinnungsfaktor VIII (aktiviert)
FX/FXa	Gerinnungsfaktor X (aktiviert)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gc	Gene copies (Genomkopien)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP	Gute Laborpraxis
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V.
Hem-A-QoL	Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults
HCP	Healthcare Professional (Angehöriger der Gesundheitsberufe)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
I.E.	Internationale Einheiten
INR	International Normalized Ratio
ITI	Immuntoleranzinduktion
ITR	Inverted Terminal Repeat
MAH	Marketing Authorization Holder (Zulassungsinhaber)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
METAVIR	Meta-Analyse histologischer Daten bei viraler Hepatitis
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid (Messenger-Ribonukleinsäure)
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man (https://www.omim.org/)
OSA	One-Stage Clotting Assay (Einstufentest)
pd-FIX	Plasma-derived FIX (aus Plasma gewonnener FIX)
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PTT	Partielle Thromboplastinzeit

Abkürzung	Bedeutung
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SHL	Standard half-life (Standardhalbwertszeit)
SHL-rFIX	Standardhalbwertszeit-rekombinanter Faktor IX
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
TF	Tissue factor (Gewebefaktor)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
ULN	Upper Limit of Normal (obere Normwertgrenze)
UTR	Untranslated region (untranslatierter Bereich)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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).

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

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, welche im Rahmen der Zulassungserteilung bestätigt wurde [1; 2]. 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 [3].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 21.04.2022 (Vorgangsnummer 2022-B-021) stattgefunden [4]. Im Rahmen der Nutzenbewertung als Orphan Drug ist die Bestimmung der zVT gemäß gesetzlichen Bestimmungen nicht relevant.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden das SGB V, die VerfO des G-BA und die Orphan Drug Designation bzw. deren Bestätigung als Quellen verwendet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.2 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) 2018. Public summary of opinion on orphan designation Recombinant adeno-associated viral vector containing a codon-optimized Padua derivative of human coagulation factor IX cDNA for the treatment of haemophilia B.
2. European Medicines Agency (EMA) 2023. Orphan Maintenance Assessment Report - Hemgenix (etranacogene dezaparvovec). Treatment of haemophilia B. EU/3/18/1999. Sponsor: CSL Behring GmbH.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Einleitung

Bei der Hämophilie handelt es sich um eine bisher nicht heilbare, angeborene Gerinnungsstörung, die auf einen Mangel an Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) (Hämophilie A, OMIM Phänotyp # 306700) bzw. Gerinnungsfaktor IX (FIX) (Hämophilie B, OMIM Phänotyp # 306900) zurückzuführen ist. Gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet von EtranaDez liegt der Fokus im vorliegenden Dossier primär auf der Hämophilie B sowie deren Abgrenzung zur Hämophilie A.

Der für die Hämophilie B relevante Gerinnungsfaktor IX ist eine Schlüsselkomponente der Blutgerinnungskaskade, welche zur Ausbildung eines stabilen Fibrinnetzwerkes und somit schließlich einer Blutstillung beiträgt [1] (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des vorliegenden Dossiers).

Hämophilie B wird X-chromosomal rezessiv vererbt, sodass sich die Krankheit in der Regel bei Männern manifestiert. Frauen weisen nur selten, und wenn auch meist nur eine vergleichsweise milde phänotypische Ausprägung der Hämophilie B auf, da in der Regel nur eines der beiden X-Chromosomen eine Mutation im FIX-Gen aufweist (Abbildung 3-1) [2]. Allerdings kann eine schiefe Lyonisierung, ein Turner-Syndrom (Monosomie X0) sowie die Vererbung einer Mutation auf dem X-Chromosom von beiden Eltern auch bei einer Frau zu einer schweren Hämophilie führen [1].

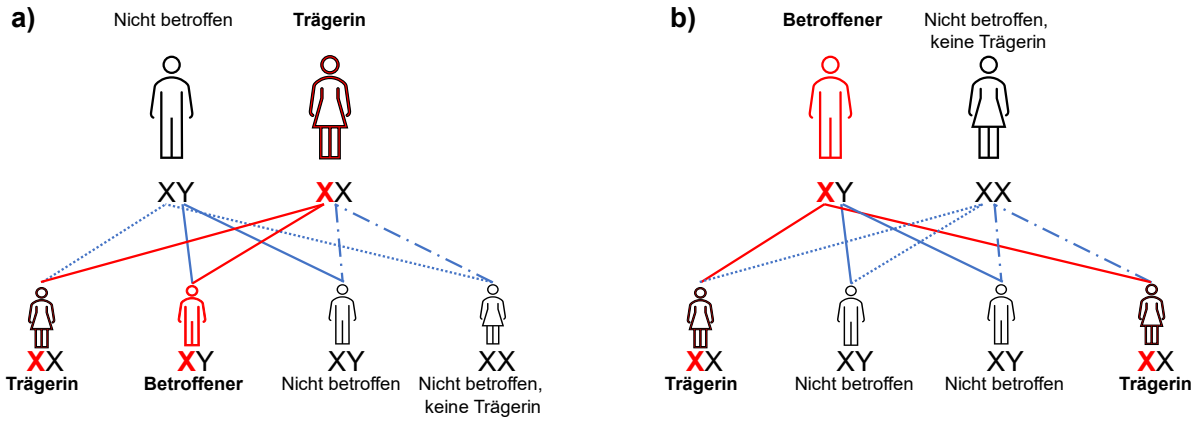

Abbildung 3-1: X-Chromosomale Vererbung der Hämophilie

a) Aus der Verbindung eines nicht betroffenen Mannes mit einer (in der Regel asymptomatischen) Trägerin führt das mutierte Gen (rot) statistisch bei 50 % der männlichen Nachkommen zu einer Hämophilie, da das defekte Gen bei ihnen nicht kompensiert werden kann. Ebenso sind statistisch 50 % der Töchter Trägerinnen; **b)** Ist der Vater Betroffener, so werden alle männlichen Nachkommen nicht betroffen sein, jedoch sind alle Töchter Anlageträgerinnen. Sie können den Defekt analog zu a) weitergeben. Eigene Darstellung.

Die Inzidenz von Hämophilie B beträgt 1 je 30 000 männlichen Lebendgeburten. Sie ist damit noch rund 6-mal seltener als die Hämophilie A mit einer Inzidenz von rund 1 je 5 000 männlichen Lebendgeburten [2; 3]. Das charakteristische klinische Merkmal sind insbesondere bei unbehandelten schweren Formen spontane bzw. inadäquate, langanhaltende Blutungen. Typisch sind insbesondere Muskel- und Gelenkeinblutungen. Häufig betroffen sind dabei vor allem die Sprung-, Knie- und Ellbogengelenke, bei denen Einblutungen in der Folge zu einer Arthropathie mit hoher Morbidität führen können. Auch Blutungen in inneren Organen oder intrakranielle Blutungen können zu bleibenden Schäden führen oder gar lebensbedrohlich sein [4]. Die Klassifizierung des Schweregrads der Hämophilie B basiert auf der FIX-Restaktivität (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Beziehung zwischen Schweregrad und Gerinnungsfaktor-Spiegel

Schweregrad	**Gerinnungsfaktor-Spiegel**	**Blutungssymptomatik**	**Anteil in Deutschland [5]**
Schwer	< 1 I.E./dl (< 0,01 I.E./ml) oder < 1 % des Normalwertes	Spontane Blutungen in Gelenke oder Muskeln, ohne identifizierbares oder adäquates Trauma	~ 49 %
Mittelschwer	1 – 5 I.E./dl (0,01 – 0,05 I.E./ml) oder 1 – 5 % des Normalwertes	Gelegentliche spontane Blutungen; verlängerte Blutung bereits bei leichten Traumata oder Operationen	~ 20 %
Mild	>5 – 40 I.E./dl (>0,05 – 0,40 I.E./ml) oder >5 – 40 % des Normalwertes	Schwere Blutungen bei schweren Traumata oder Operationen; nur selten spontane Blutungen	~ 18 %
Der übliche Referenzbereich für die FIX-Gerinnungsaktivität beträgt ungefähr 70 – 120 % [6; 7]. I.E.: Internationale Einheiten Quelle: [2]			

Spontane Blutungen sind charakteristisch für die schwere Hämophilie B. Bei der mittelschweren Verlaufsform treten Spontanblutungen nur gelegentlich auf, bei der milden nur selten. Bei allen Formen können jedoch auch schwere Blutungen im Zusammenhang mit Verletzungen und Operationen auftreten (Tabelle 3-1) [2; 4]. Vor Einführung der Faktortherapie vor rund 60 Jahren betrug die Lebenserwartung von Patienten mit schwerer Hämophilie B selbst unter guten Bedingungen nur 20 bis 30 Jahre [8; 9].

Ätiologie und klinisches Bild der Erkrankung

Beim Gerinnungsfaktor IX handelt es sich um eine Serinprotease (EC 3.4.21.22), die in der Leber – spezifisch: in den Hepatozyten – Vitamin-K-abhängig als zunächst inaktives Proenzym synthetisiert und in das Blut abgegeben wird. In der komplex regulierten Gerinnungskaskade aus 13 (bekannten) Proteinen im Blut ist FIX ein wichtiges Glied. Es ist dabei essenziell für die Bildung eines Fibrinnetzwerkes und sichert zusammen mit der Gefäßreaktion und der Thrombozytenadhäsion bzw. -aggregation die Blutstillung (Hämostase) [1]. Ein Mangel an FIX-Aktivität führt entsprechend dazu, dass die Ausbildung eines stabilen Fibrinnetzwerkes und somit eine Blutstillung nicht oder nur stark verlangsamt erfolgt (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des vorliegenden Dossiers).

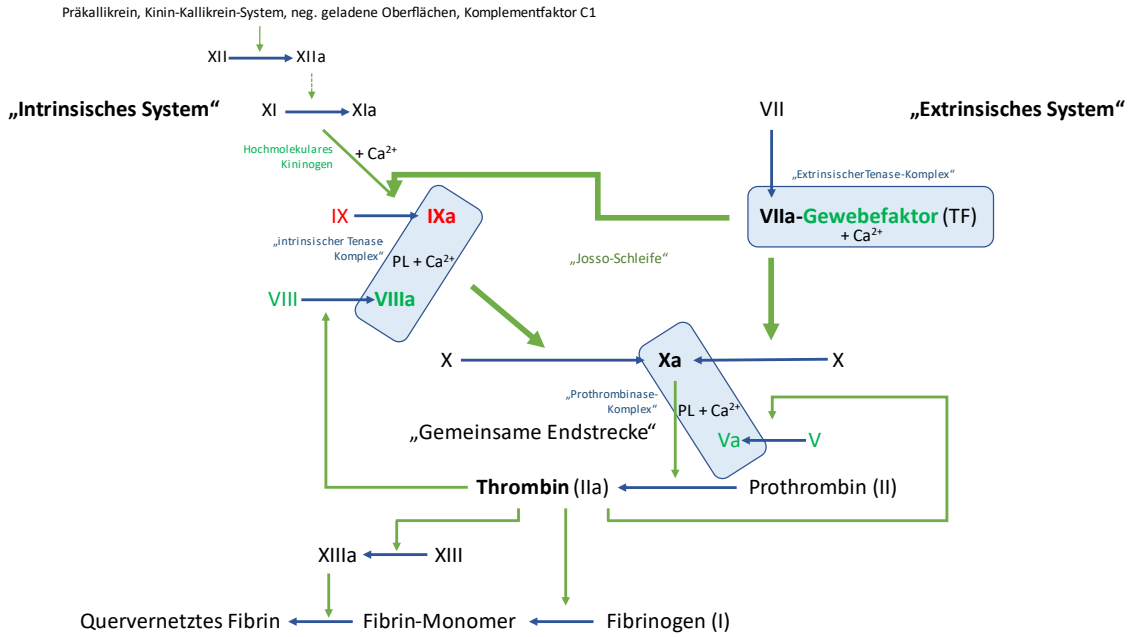

Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Gerinnungskaskade

Dargestellt sind die zur Fibrinnetzwerkbildung führenden wesentlichen Aktivierungsschritte. Historisch werden ein intrinsisches und ein extrinsisches System unterschieden, die letztlich in eine gemeinsame Endstrecke, den Prothrombinasekomplex, münden. Grün hervorgehoben sind Akzeleratoren (Va, VIIIa, Gewebefaktor). Grüne Pfeile zeigen durch den jeweiligen aktivierten Faktor katalysierte, mit blauen Pfeilen dargestellte Aktivierungsreaktionen. Hellblau hinterlegt sind die drei zentralen, in der sog. Josso-Schleife verbundenen Multikomponenten-Enzymkomplexe. Faktor IIa, Thrombin, führt zu einer positiven Feedbackschleife, indem es vor allem auch die Akzeleratoren V und VIII aktiviert. Rot hervorgehoben ist der bei Hämophilie B defiziente Faktor IX(a). Er bildet zusammen mit VIIIa den intrinsischen Tenase-Komplex. Ein Mangel an Faktor VIII ist wiederum Ursache der Hämophilie A. Da IXa und VIIIa essenzielle Teile desselben Multikomponenten-Enzymkomplexes sind, wird verständlich, warum sich Hämophilie A und B ohne weitere Laboruntersuchungen klinisch praktisch nicht differenzieren lassen. Die Gegenspieler der Gerinnungskaskade, die z. T. ebenfalls durch aktivierte Gerinnungsfaktoren aktiviert werden, sind nicht dargestellt. Die hier dargestellte „klassische“ Gerinnungskaskade stellt jedoch nur einen Teil der Abläufe während des Gerinnungsvorganges dar. Die zellulären Interaktionen sind in ihm kaum berücksichtigt. Eigene Darstellung, basierend auf [10].

Das Krankheitsbild einschließlich der Schwere der Erkrankung wird durch das Ausmaß des FIX-Aktivitätsmangels im Blut bestimmt (siehe Tabelle 3-1): 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 mittelschwerer 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) [2]. Innerhalb der mittelschweren Ausprägung weisen insbesondere Patienten mit einer FIX-Restaktivität von ≤ 2 % 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 [11; 12].

Bei schwerer und mittelschwer Hämophilie B treten Blutungen spontan oder nach Bagatelltraumata bereits früh im Leben auf. Die Erkrankung manifestiert sich normalerweise bereits im Neugeborenen- bzw. Säuglingsalter, wenn der Säugling anfängt zu krabbeln oder zu laufen [2; 13]. 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 [13; 14]. Dabei nimmt der Anteil der Gelenkblutungen an den Blutungen mit dem Alter zu: Von einem Mittelwert von 21 % aller Blutungen bei Kindern im Alter von 1 bis 6 Jahren, auf 50 % bei den 10- bis 17-Jährigen, hin zu 60 % bei Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren [14].

Insbesondere chronische Hämarthrosen verursachen eine Entzündung des Synovialgewebes. Im Zuge dieser (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 [13; 15].

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. Durch ständige Physiotherapie kann die Mobilität der Gelenke auf einem gewissen Belastungsgrad gehalten bzw. verbessert werden [16].

Wiederholte Einblutungen in den Knochen selbst führen oft zu einer zunehmenden Osteolyse mit Auftreibung und Verbreiterung des Knochens. Diese imponieren radiologisch typischerweise durch ein seifenblasenartiges Aussehen, wodurch der Verdacht auf einen Knochentumor entstehen kann, weshalb vom „hämophilen Pseudotumor“ gesprochen wird. Durch den Osteolyse-bedingten Stabilitätsverlust kann es zu pathologischen Knochenbrüchen und -sinterungen kommen, die ihrerseits erneute Blutungen induzieren und auch zu einer Verkürzung, besonders an den unteren Extremitäten, beitragen können [16; 17].

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 [1; 4].

Bei den milden Verlaufsformen sind spontane Blutungen ungewöhnlich, wodurch sich die Diagnose oftmals bis ins späte Kindes- oder Erwachsenenalter verzögert und nicht selten zufällig gestellt wird [4; 14].

Genetische Grundlage der Hämophilie B

Die Hämophilie B wird durch einen angeborenen Mangel an FIX-Aktivität verursacht, der durch Mutationen im FIX-Gen entsteht. Das FIX-Gen findet sich auf dem langen Arm des X-Chromosoms an Position Xq27.1 [2; 18]. Mit ca. 34 kb Länge und acht Exons ist das FIX-Gen wesentlich kleiner und strukturell einfacher aufgebaut als das bei der Hämophilie A betroffene FVIII-Gen (ca. 80 kb; 26 Exons) [18]. Durch die X-chromosomale, rezessive Vererbung sind vor allem Männer betroffen [2]. Das FIX-Gen besteht aus acht Exons und sieben Introns, die in eine 2,8 kb große Messenger-Ribonukleinsäure (messenger Ribonucleic Acid, mRNA) mit 5‘- und 3‘-flankierenden, nichtkodierenden Sequenzen (untranslated region, UTR) transkribiert werden. Exon 1 kodiert für ein typisches Signalpeptid, das für die Proteinsekretion aus Hepatozyten bestimmt ist. Exon 2 kodiert die Propeptidsequenz und die Gla-Domäne. Exon 3 kodiert den letzten Teil der Gla-Domäne und einen kurzen hydrophoben, helikalen Bereich. Die Exons 4 und 5 kodieren die beiden EGF (epidermaler Wachstumsfaktor, epidermal growth factor, EGF)-like-Domänen. Exon 6 kodiert das Aktivierungspeptid, und Exon 7 und 8 kodieren die katalytische Serinprotease-Domäne. Die kodierende Sequenz wird in ein FIX-Vorläuferprotein übersetzt. Dieser FIX-Vorläufer erfährt mehrere posttranslationale Modifikationen, insbesondere eine für die Funktion essenzielle, Vitamin-K-abhängige γ-Carboxylierung, um dann in der Folge als reifes, aber zunächst inaktives Zymogen in den extrazellulären Raum sezerniert zu werden. Dieses inaktive FIX-Zymogen wird im Rahmen der Gerinnung durch die Abspaltung des Aktivierungspeptids zum aktiven FIXa aktiviert. Dessen leichte und schwere Kette sind durch eine Disulfidbrücke verbunden (Abbildung 3-3) [19].

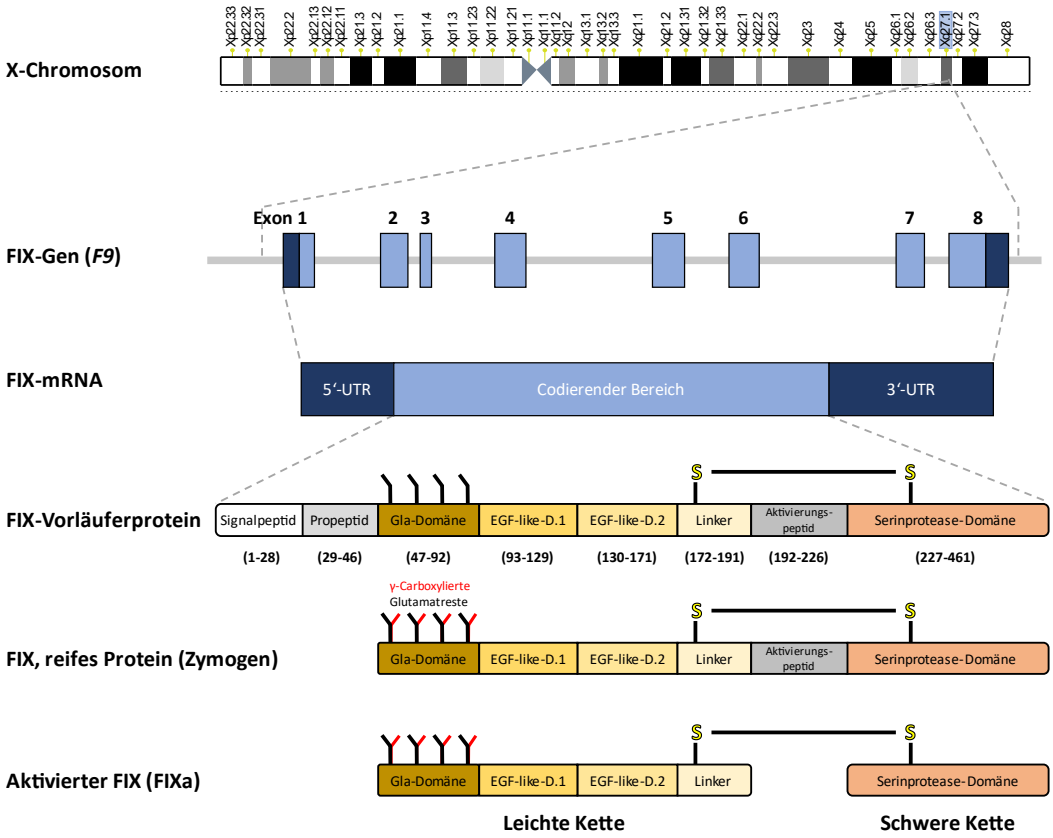

Abbildung 3-3: Schematische Darstellung der Struktur des FIX-Gens und -Proteins
Modifiziert nach [20] unter Verwendung von https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_ chromosome _X_ideogram_vertical.svg. Die Domänen sind nicht maßstabsgerecht dargestellt.

Zu den Veränderungen im FIX-Gen, die Hämophilie B verursachen können, gehören Punktmutationen, Deletionen, Insertionen, Duplikationen und komplexe Veränderungen [18; 21; 22]. Es sind bereits über 1 000 unterschiedliche Mutationen bekannt und in einer internationalen Datenbank gelistet (https://www.factorix.org). Frühere Studien haben gezeigt, dass der Mutationstyp im FIX-Gen mit der Restfaktoraktivität im Plasma und der Blutungsneigung bei Hämophiliepatienten korreliert, wobei insbesondere größere Gendefekte im Allgemeinen mit einem schweren klinischen Phänotyp assoziiert sind [23; 24]. Bei Hämophilie B sind die Mehrheit der Mutationen (ca. 75 %) Punktmutationen, die zu Missense-, Frameshift- oder Nonsense-Mutationen führen. Nonsense-Mutationen erzeugen ein verkürztes FIX, das zumeist seine Funktion verliert und in der Folge eine schwere Hämophilie B verursacht [20].

Diagnose der Hämophilie B

Bei entsprechendem klinischen Verdacht – verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) bei normalem *International Normalized Ratio* (INR) (bzw. Quick-Wert) sowie Blutungszeichen bzw. positiver Familienanamnese – erfolgt die Diagnose durch die gezielte Bestimmung der FIX- (und FVIII-) Aktivität [25]. Zudem müssen erworbene Formen, z. B. durch Lupusantikoagulans oder Hemmkörper, ausgeschlossen werden, da diese eines anderen

therapeutischen Ansatzes bedürfen. Eine Genotypisierung wird (auch bei weiblichen Blutsverwandten) empfohlen [26].

Die Blutungssymptome korrelieren meist gut mit dem Grad der FIX-Restaktivität. Das heißt, Laborphänotyp und klinischer Blutungsphänotyp bzw. Blutungstendenz hängen eng zusammen, weshalb der Schwergrad über die Faktorrestaktivität definiert wird [2; 18] (siehe Tabelle 3-1).

Die FIX-Aktivität erfolgt über eine modifizierte Form des Tests für die aPTT. Bestimmt wird dabei die Zeit vom Start der Gerinnungsreaktion bis zur Fibrinbildung. „Thromboplastin“ war ursprünglich ein Gewebeextrakt, der letztlich den Gewebefaktor (tissue factor, TF) und Phospholipide enthält und in der Lage ist, zusammen mit Calciumionen („Faktor IV“), die Gerinnungszeit von Plasmaproben Hämophiler zu normalisieren. Thromboplastin wurde im weiteren Verlauf weiter zum „partiellen Thromboplastin“ aufgereinigt, welches den Phospholipiden des „Thromboplastins“ entspricht. Über die Zugabe lediglich dieser Phospholipide kann die partielle Thromboplastinzeit (PTT) bestimmt werden. Durch Zusatz von (Kontakt-)Aktivatoren wie Kaolin, mikronisiertem Siliciumdioxid und Ellagsäure kann der intrinsische Weg der Gerinnungskaskade über FXII (der *in vivo* in diesem Zusammenhang wohl nur eine sehr untergeordnete Rolle spielt) *in vitro* gezielt aktiviert werden (vgl. Abbildung 3-2). Dies ist die Grundlage der aPTT[1]. Für die Bestimmung des Endpunktes – der Fibrinbildung – finden verschiedene Verfahren Anwendung [7].

Da die verwendeten Phospholipidpräparate, die Aktivatoren und Endpunktbestimmungs-verfahren (anders als beim INR, als standardisiertem Nachfolger des Quick-Wertes für den extrinsischen Weg) nicht standardisiert sind, gibt es relevante Unterschiede zwischen den Messergebnissen bei Verwendung verschiedener Testkit und -gerätehersteller, so dass für longitudinale Vergleiche die Bestimmungen möglichst immer im selben Labor mit demselben Verfahren erfolgen sollten [27].

[1] Obwohl es sich demzufolge bei PTT und aPTT um verschiedene Verfahren handelt, die auch unterschiedliche Ergebnisse liefern, werden sie leider oft nicht streng differenziert, so dass häufig „PTT“ verwendet wird, obwohl eigentlich die aPTT korrekt wäre. Die echte PTT-Bestimmung erfolgt heute nur noch selten.

Das zur FIX-Bestimmung am häufigsten verwendete Verfahren ist der aPTT-basierte Einstufentest oder One-Stage Clotting Assay (OSA) [4]. Hierbei wird die Patientenprobe mit einer um den zu bestimmenden Faktor depletierten Plasmaprobe 1 : 1 gemischt. In einer Verdünnungsreihe wird die gemessene Gerinnungszeit mit der einer Referenzplasmaprobe[2] mit bekannter Faktoraktivität verglichen und daraus die Faktorrestaktivität in der Probe bestimmt. Die für die aPTT beschriebenen Herausforderungen durch eine fehlende Standardisierung gelten auch für den OSA.

Die Food and Drug Administration (FDA) wie auch das Europäische Arzneibuch empfehlen derzeit für die FIX-Bestimmung den aPTT-basierten OSA [28].

Neben dem OSA wird zudem bisweilen auch der chromogene Gerinnungsassay (chromogenic substrate assay, CSA) genutzt. Hier werden der verdünnten Probe (für die FIX-Bestimmung) zunächst im Überschuss mit FXIa, FVIII, Thrombin, Calciumionen, Phospholipiden und Gerinnungsfaktor X (FX) zugesetzt. Die Bildung des Tenase-Komplexes und damit die Entstehung von FXa wird dabei von der FIXa-Aktivität (die durch den zugesetzten FIXa gebildet wird) in der Plasmaprobe bestimmt (vgl. auch Abbildung 3-2). Durch Zugabe eines Thrombininhibitors wird die Reaktion gestoppt. Mittels eines chromogenen künstlichen FXa-Substrates (in der Regel ein Peptid mit gebundenem *p*-Nitroanilin) lässt sich durch die spektrophotometrisch bestimmbare Farbstoffbildung des *p*-Nitroanilins mittels Eichproben auf die FIX-Aktivität rückschließen. Die Aktivitätswerte von OSA und CSA unterscheiden sich und sind daher nicht direkt miteinander vergleichbar [27].

Die genetische Diagnostik erlaubt zum einen, das individuelle Risiko einer Hemmkörperbildung (sog. Hemmkörper, Antikörper gegen FIX) vorherzusagen, und zum anderen, unter weiblichen Verwandten auf Wunsch Anlageträgerinnen zu identifizieren [25].

Bisherige Behandlungsoptionen

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 [11]. Derzeit werden diese Ziele bei Patienten mit Hämophilie B durch die intravenöse Verabreichung eines FIX-Präparates verfolgt [11].

[2] Früher handelte es sich dabei um einen Pool normalen Plasmas. Dabei definierte man die Aktivität der Einzelfaktoren zu jeweils 100 %. Diese gepoolten Plasmaproben sind in modernen kommerziellen Plasmastandards ersetzt worden, und die Konzentrationen der verschiedenen Faktoren in diesem Referenzmaterial werden vom Hersteller angegeben. In den meisten Fällen, in denen es solche Standards gibt, wird der Standard gegen einen internationalen Gerinnungsfaktor-Standard kalibriert und das Ergebnis des Faktortests in Internationalen Einheiten pro ml (I.E./ml) oder Internationalen Einheiten pro dl (I.E./dl) aufgetragen.

Während das therapeutische Vorgehen lange nur in der Behandlung akuter Blutungsepisoden bzw. deren gezielte Vermeidung bei antizipierten Traumata (z. B. vor chirurgischen Eingriffen) – der so genannten episodischen Bedarfs- oder On-Demand-Therapie – bestand, wird heute üblicherweise bei schwer und vielen mittelschwer Betroffenen ein modernes Prophylaxe-Regime als dauerhafte und kontinuierliche Basis-Therapie eingesetzt. Ein reines On-Demand-Schema kann zwar das Ausmaß einer Blutung reduzieren und akute, zum Teil lebensbedrohliche Komplikationen verhindern, es beeinflusst aber nicht das Blutungsprofil *per se* (Tabelle 3-1) und damit nur geringfügig die längerfristigen negativen Folgen der Hämophilie insbesondere auf die Gelenke [2].

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 [29]. Die FIX-Prophylaxetherapie reduziert die Häufigkeit von Makro- und Mikrogelenkblutungen und damit konsekutiver, hämophiler Arthropathien im Vergleich zur episodischen Behandlung erheblich [30; 31]. Zusätzlich ist eine FIX-Prophylaxetherapie gegenüber der On-Demand-Therapie mit weniger verpassten Arbeits- und Schultagen, verringerten Schmerzen, besserer Beweglichkeit und einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert [30].

Derzeit stehen neben den aus Humanplasma gereinigten (plasma-derived FIX, pd-FIX) und ihren ersten rekombinant hergestellten Nachfolgern auch moderne FIX-Präparate mit biotechnologisch deutlich verlängerter Halbwertszeit für die Prophylaxe und Akutbehandlung zur Verfügung. Die Halbwertzeit des natürlichen FIX und damit der plasmatischen wie auch weitestgehend der einfachen, rekombinanten FIX-Präparate im Blut beträgt etwa ~ 18 – 20 Stunden. Bei diesen so genannten Standardhalbwertszeitprodukten (standard half-life, SHL) sind im Rahmen der Prophylaxe in der Regel zwei bis drei Infusionen pro Woche erforderlich, um die Faktorspiegel zumindest auf über 1 % zu halten [1; 25]. Die aktuelle Leitlinie der Bundesärztekammer fordert Talspiegel von mindestens 3 bis 5 % [11]. Dieses Mindestziel wurde erst mit der Einführung der halbwertszeitverlängerten FIX-Präparate (extended half-life, EHL) in der Praxis realisierbar. Faktorspiegel von 1 % wurden zuvor als angemessenes Ziel erachtet, um einen schweren Phänotyp in einen mittelschweren oder milden Phänotyp umzuwandeln. Faktorspiegel von 1 – 3 % reichen jedoch nicht aus, um Blutungen vollständig zu verhindern; das Blutungsrisiko bleibt somit bestehen und für einen effektive Verhinderung von Blutungen sind dementsprechend höhere Talspiegel anzustreben (> 3 – 5 % oder höher) [32]. 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 [33]. Der Kompromiss besteht jedoch darin, dass höhere Talspiegel höhere Dosen oder häufigere Infusionen von Gerinnungsfaktorkonzentraten voraussetzen [2]. Mit EHLs können trotz deutlich längeren Abständen zwischen den Infusionen höhere Talspiegel gewährleistet werden, ohne einen erhöhten Bedarf an Infusionen von Gerinnungsfaktorkonzentraten zu erfordern. Eine Analyse der österreichischen Hämophiliegesellschaft aus dem Jahr 2016 ergab, dass aus Patientensicht eine verlängerte Halbwertszeit der wichtigste Grund für einen Produktwechsel wäre [34]. Dies

begründet sich durch die Steigerung der Lebensqualität der Hämophilie-Patienten und der besseren Integrierbarkeit in den Alltag durch den geringeren Therapie-Zeitaufwand mit FIX-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit [35; 36].

Die nachfolgende Tabelle 3-2 bietet eine Übersicht über die aktuell in Deutschland zugelassenen FIX-Präparate.

Tabelle 3-2: In Deutschland zugelassene Gerinnungspräparate zur Behandlung der Hämophilie B

Gerinnungspräparate für die Behandlung der Hämophilie B	
Standardhalbwertszeit (SHL)	
Plasmatisch (pd-FIX) [1]: - AlphaNine® [37] - Haemonine® [38] - Immunine® [39] - Berinin® P [1] [40] - Mononine® [1] [41] - Octanine® F [42]	**Rekombinant (SHL-rFIX):** - BeneFIX® [43] - Rixubis® [44]
Verlängerte Halbwertszeit (EHL-rFIX)	
PEGyliert: Refixia® [45] **Rekombinantes Fc-Fusionsprotein:** Alprolix® [46] **Rekombinantes Albumin-Fusionsprotein:** Idelvion® [47]	
EHL-rFIX: halbwertszeitverlängert-rekombinanter Faktor IX; pd-FIX: aus Plasma gewonnener Faktor IX; SHL: Standardhalbwertszeit; SHL-rFIX: Standardhalbwertszeit -rekombinanter Faktor IX [1] Berinin® P und Mononine® sind auf dem deutschen Markt nicht mehr erhältlich.	

Mit Hilfe von EHL-Präparaten können die Dosierungsintervalle gegenüber Standardpräparaten von alle zwei bis drei Tage auf – je nach Präparat und körperlicher Aktivität – alle sieben bis 14 Tage und teilweise sogar auf bis zu 21 Tage verlängert werden [48-50]. Die Dosierungsschemata werden individuell angepasst, geleitet vom pharmakokinetischen Profil, der körperlichen Aktivität (z. B. kann die Dosisverabreichung unmittelbar vor einer anstrengenden oder risikoreichen körperlichen Aktivität angepasst werden, um das Blutungsrisiko zu verringern) und der klinischen Erfahrung [4]. Inzwischen dominieren EHL-Präparate in der Therapie der Hämophilie B-Patienten [51-53]. Im Jahr 2018 haben die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) in einer gemeinsam veröffentlichten Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahrens des Wirkstoffs Nonacog beta pegol hervorgehoben, dass inzwischen weder herkömmliche plasmatische noch rekombinante FIX-Produkte mit einer Standardhalbwertszeit als zVT angemessen seien [52]. Beide Fachgesellschaften haben im Rahmen des Beratungsprozesses von EtranaDez

(Vorgangsnummer 2022-B-021) in einer schriftlichen Stellungnahme erneut auf die Dominanz der halbwertszeitverlängerten FIX-Präparate im klinischen Alltag hingewiesen [53]. Weiterhin sprachen sich die beteiligten Kliniker in der mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Albutrepenonacog alfa (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze) für den bevorzugten Einsatz von halbwertszeitverlängerten Präparaten in der klinischen Praxis aus [51]. So wurde in der mündlichen Anhörung beispielsweise ausgeführt, dass die halbwertszeitverlängerten Produkte mit 90 % bei den prophylaktisch behandelten Patienten führend sind [51].

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 [9]. Die Patienten haben durch den kontinuierlich sinkenden Faktorspiegel zwischen den einzelnen Infusionen ein hohes Risiko für spontane Durchbruchblutungen (Abbildung 3-4) [19].

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 [54; 55]. 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 [55]. Den FIX-Spiegel dauerhaft in diesem Bereich zu halten, stellt jedoch auch mit den derzeit verfügbaren EHL-Präparaten eine erhebliche therapeutische Herausforderung dar. Die Patientenrelevanz des Faktorspiegels wird ebenfalls in der Studie von Bukkems *et al.* verdeutlicht. Ihre Analyse zeigte, dass der Faktorspiegel eine wichtige Determinante des Blutungsrisikos ist. Es wurde bei Patienten mit schwerer Hämophilie festgestellt, dass ein Faktorspiegel von 3,1 I.E./dl die annualisierte Blutungsrate (ABR) um 50 % reduzierte, während ein Faktorspiegel von 28,0 I.E./dl die ABR um 90 % reduzierte [56].

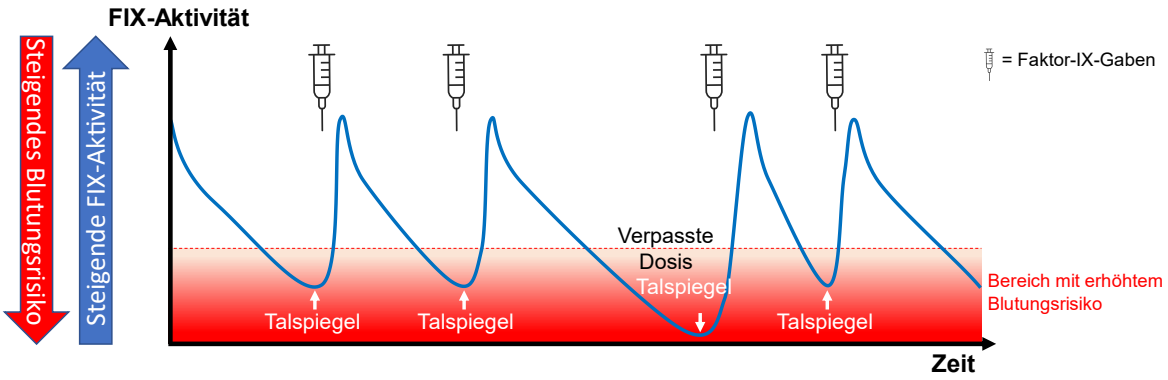

Abbildung 3-4: Schematische Darstellung der Fluktuationen des FIX-Aktivitätsspiegels
Eigene Darstellung, basierend auf pharmakokinetischer Modelrechnung. Nach [19].

Erwähnt sei, dass im Gegensatz zur Hämophilie A eine klinisch relevante Hemmkörperbildung gegen den zugeführten FIX – welche die Faktorersatztherapien für die hiervon betroffenen Patienten wirkungslos machen – bei der Hämophilie B mit insgesamt 3 bis 5 % ein viel selteneres Ereignis darstellt (zum Vergleich: 25 – 30 % der Patienten mit schwerer Hämophilie A sind davon betroffen). Allerdings sind bei der Hämophilie B fast ausschließlich Patienten mit schwerer Verlaufsform betroffen, so dass in dieser Gruppe ca. 10 % im Verlauf Hemmkörper aufweisen [57]. Zudem ist bei ihnen eine eventuell erforderliche Immuntoleranzinduktionstherapie (ITI) weniger erfolgreich als bei der Hämophilie A (nur ca. 30 % vs. 60 – 70 %) [13; 18].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für EtranaDez (Hemgenix®) umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet nach grundsätzlich alle erwachsenen Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte. Die Patienten der Zielpopulation entsprechen somit der Patientenpopulation, die aufgrund der ausgeprägten Symptomatik der Erkrankung aktuell eine FIX-Dauerprophylaxe benötigt. Mit EtranaDez (Hemgenix®) steht der Zielpopulation erstmalig eine Gentherapie zur Verfügung, die mit einer einzigen Verabreichung eine stabile, dauerhafte Erhöhung der mittleren FIX-Aktivität ermöglicht und somit hämostatischen Schutz bietet, wodurch die Notwendigkeit einer FIX-Dauerprophylaxe nicht mehr besteht.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Eine lebenslange Dauerprophylaxe, idealerweise mit einem FIX-Produkt mit verlängerter Halbwertszeit, gilt bislang als Goldstandard für die Hämophilie B-Therapie [58]. 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 [59]. So können bereits ein oder zwei Blutungsepisoden in einem einzelnen Gelenk Entzündungen auslösen und im Verlauf zu chronischen Gelenkschäden bzw. hämophiler Arthropathie führen [60; 61]. Dabei verursachen neben apparenten Gelenkblutungen auch klinisch zunächst stumme oder paucisymptomatische (d. h. wenig symptomatische), rezidivierende (Mikro-)Blutungen in die Gelenke die genannten Arthropathien. Sie lassen sich mit den existierenden Faktortherapien in der Regel nicht suffizient verhindern [16; 55; 62].

Prophylaxe- und On-Demand-Therapieregime verursachen therapieprinzipbedingt starke Schwankungen der FIX-Plasmaspiegel (siehe Abbildung 3-4). Dabei steigt mit abnehmendem Faktorspiegel das Risiko für Blutungen immer weiter an [19]. Untersuchungen an Patienten ohne Prophylaxetherapie mit milder oder mittelschwerer Hämophilie belegen, dass es erst ab dauerhaften konstant hohen Spiegeln von etwa 20 % und höher kaum noch zu Gelenkblutungen kommt (siehe Abbildung 3-5) [55].

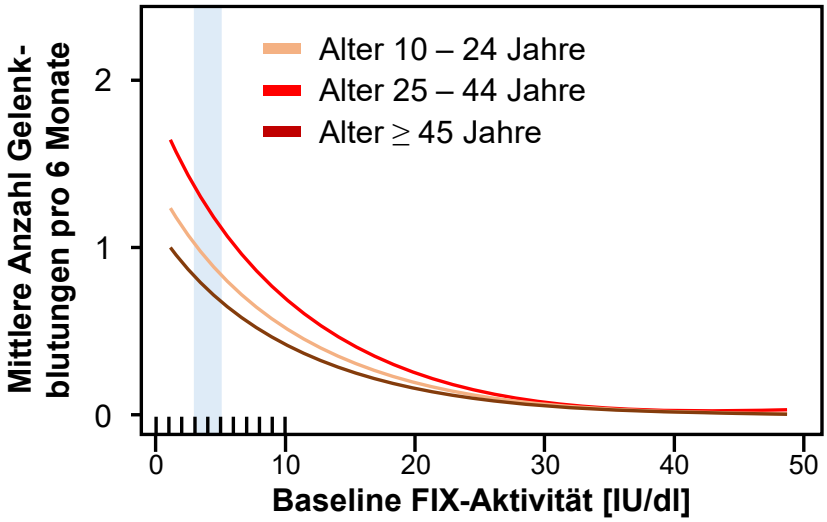

Abbildung 3-5: Vorhersage der Anzahl von Gelenkblutungen in Abhängigkeit von der Faktoraktivität und der Altersgruppe bei Patienten mit Hämophilie B auf Basis eines Regressionsmodells

Vergleich der vorhergesagten Anzahl von Gelenkblutungen pro 6-Monats-Zeitraum in Abhängigkeit von der Ausgangs-FIX-Aktivität für einen hypothetischen humanes Immundefizienzvirus (HIV)-negativen, normalgewichtigen, weißen Patienten. Hervorgehoben ist der aktuell als Mindesttalspiegel geforderte Bereich von 3 – 5 % [11]. Nach Daten aus [55].

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 (Arthrodese) erforderlich [16]. Entsprechende chirurgische Eingriffe sind bei Hämophilen tendenziell komplikationsträchtiger [63].

Trotz der belegten Vorteile der Prophylaxe und den bekannten Folgen schlechter Therapieadhärenz berichten viele Patienten, dass sie ihren vorgegebenen Therapieplan für die Faktorersatztherapie nicht immer einhalten. Die resultierenden, besonders niedrigen Talspiegel machen sie verstärkt anfällig für Blutungen [64]. Als Haupthindernis für eine konsequente Prophylaxe geben die Patienten den Zeitaufwand bzw. die Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens an [65]. So wurden in der Studie von Zappa *et al.* vor allem drei Haupthindernisse zur Adhärenz der Therapie berichtet: Unannehmlichkeiten/Eingriff der Therapie in die Aktivitäten des Lebens (94 % der Befragten), Unfähigkeit, die Vorteile der Adhärenz zu verstehen (79 % der Befragten), und Verweigerung/mangelnde Akzeptanz der nachteiligen Folgen der Nichteinhaltung der Behandlung (67 % der Befragten) [65].

Das Experimentieren mit dem Absetzen der Prophylaxe ist besonders häufig bei jüngeren Erwachsenen mit Hämophilie zu beobachten [64]. Krishnan *et al.* berichten in ihrer Studie, dass 25,5 % der erwachsenen Studienteilnehmer non-adhärent waren [64]. Zwei Befragungen von Menschen mit Hämophilie A und B in Deutschland und den Niederlanden ergaben jeweils noch höhere Werte [66]. Somit ist insbesondere bei Patienten, die aufgrund ihres ggf. aktiveren und somit risikoreicheren Lebensstils prinzipiell schon ein erhöhtes Unfall- und Blutungsrisiko mit den entsprechenden Folgekomplikationen aufweisen, eine mangelnde Therapieadhärenz ein Risikofaktor für die Entwicklung von Spätfolgen aufgrund der Hämophilie B.

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.

Über die körperliche Belastung hinaus hat das Leben mit Hämophilie erhebliche Auswirkungen auf das psychische Wohlbefinden, insbesondere bei jungen Erwachsenen, die häufig Anzeichen einer schweren depressiven Störung zeigen [62]. Patienten mit schwerer Hämophilie B zeigten z. B. in der CHESS-II-Studie trotz FIX-Behandlung eine erhebliche Krankheitslast. CHESS-II untersuchte die Krankheitslast bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A oder B in Großbritannien und sieben anderen europäischen Ländern: Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, den Niederlanden, Rumänien und Spanien. Die Analyse umfasste sowohl von Patienten als auch von Ärzten berichtete klinische, humanistische und wirtschaftliche Auswirkungen. Die Teilnehmer füllten Fragebögen zu Blutungen, Gelenkstatus, Lebensqualität und hämophiliebedingten direkten und indirekten Kosten aus. Insgesamt überprüften sie Daten von 75 Hämophilie-B-Patienten, darunter 42 (56 %) die mit SHL- und 33 (44 %) die mit EHL-Präparaten behandelt wurden. Die meisten Patienten (70 %) hatten zwei oder mehr Blutungsereignisse pro Jahr, mit einer mittleren ABR von 2,4. Die ABR war bei Patienten, die

eine EHL- oder SHL-Prophylaxetherapie erhielten, ähnlich (2,5 vs. 2,4). Der Anteil der Patienten mit Gelenkoperationen in der Anamnese war ebenfalls ähnlich für diejenigen, die EHL- oder SHL-Ersatztherapien erhielten (33 % vs. 24 %). Ein größerer Anteil der Patienten, die EHL erhielten, gab jedoch an, mindestens ein Zielgelenk zu haben (30 % vs. 17 %). Ärzte waren möglicherweise eher bereit, EHLs für diejenigen ihrer Patienten zu verschreiben, bei denen schwerwiegendere Gelenkkomplikationen vermutet wurden, da der Wechsel zu einem EHL FIX-Präparat empfohlen wird, um die Gelenkgesundheit zu verbessern. Mehr als drei Viertel der Patienten berichteten über leichte oder mittelschwere chronische Schmerzen (76 %). Außerdem berichteten die meisten Patienten (63 %), dass die Hämophilie Auswirkungen auf ihr tägliches Leben hatte, und 20 % gaben an, dass sie ihr Behandlungsschema vor körperlicher Aktivität anpassen mussten. Insgesamt zeigen diese Daten die erhebliche klinische und humanistische Belastung durch schwere Hämophilie B trotz präventiver Therapie [67]. Eine auf einer italienischen Umfrage basierende Studie mit 89 Personen mit Hämophilie ergab, dass 43 % der Erwachsenen mit Hämophilie Angstprobleme aufwiesen [68]. Weitere Lebensqualitätsmessungen zeigten, dass mehr als 75 % der erwachsenen Patienten Probleme im physischen Bereich hatten, insbesondere in Bezug auf Mobilität (75 %) und Schmerzen/Beschwerden (76,7 %) [68].

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 [64; 66; 67; 69].

Medizinischer Bedarf und die Rolle von EtranaDez (Hemgenix®) in der Behandlung der mittelschweren und schweren Hämophilie B

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.

Dies bewerkstelligt das Gentherapeutikum mittels eines rekombinanten Adeno-assoziierten-Virus-Serotyp-5 (AAV5)-Vektors, der das Transgen – die codon-optimierte Padua-Variante des FIX-Gens unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promotors (LP1) – gezielt in die Hepatozyten dirigiert, um dort eine kontinuierliche, endogene FIX-Expression zu etablieren [70]. Die für das Transgen von EtranaDez ausgewählte Padua-Variante des FIX besitzt eine gegenüber dem Wildtyp des Enzyms etwa 5- bis 8-fach höhere spezifische Aktivität. Diese, erstmals 2009 von Paolo Simioni *et al.* in Padua/Italien beschriebene Variante, unterscheidet sich lediglich in einer einzigen Aminosäure (R338L; Arginin ist an Position 338 gegen Leucin ausgetauscht) vom Wildtyp [71]. Sie erlaubt ohne Steigerung der einzusetzenden Vektordosis

bei unveränderter Transduktionseffizienz und unverändertem Expressionsniveau entsprechend höhere Faktoraktivitäten im Blut. Weder *in silico* noch in der klinischen Beobachtung ergaben sich Hinweise für eine höhere Immunogenität oder zusätzliche Nebenwirkungen im Vergleich zur Verwendung des Wildtyps als Transgen [72].

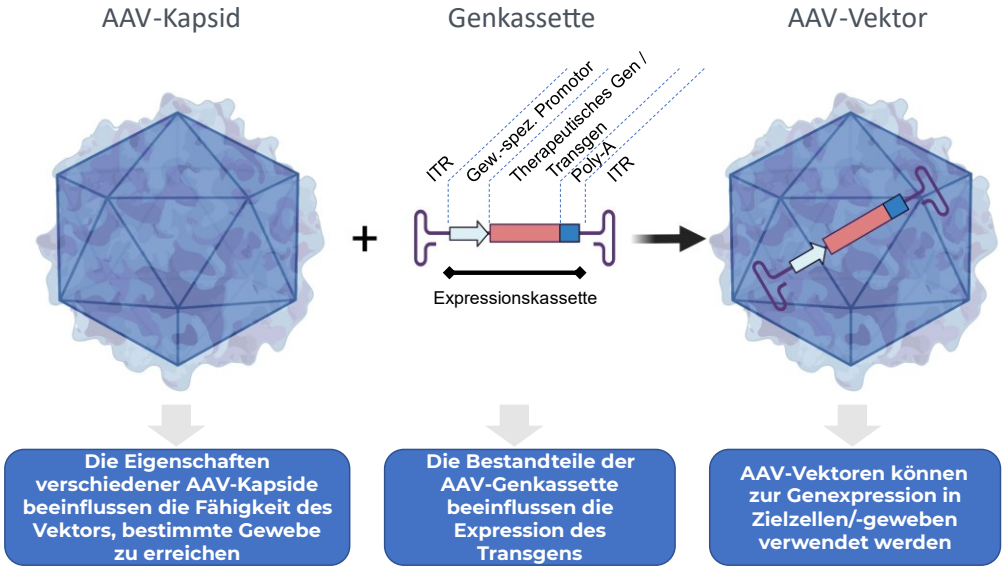

Abbildung 3-6: AAV-Vektoren bestehen aus einer Kapsid-Hülle und einer Genkassette
Im Falle von EtranaDez werden als AAV-Kapsid die Kapselproteine von AAV5 eingesetzt, als Promotor wird der leberspezifische LP1 verwendet. Die FIX-Padua-Sequenz als Transgen ist Codon-optimiert. AAV: Adeno-assoziiertes Virus; FIX: Gerinnungsfaktor IX; ITR: Inverted Terminal Repeat, nach [73-76]. Eigene Darstellung unter Verwendung von biorender.com.

Es wird angenommen, dass diese Zunahme der Aktivität hauptsächlich durch eine erhöhte Affinität des aktivierten Enzyms zum aktivierten Gerinnungsfaktor VIII verursacht wird. Da sowohl AMT-060 als auch EtranaDez das gleiche AAV5-Kapsid und den gleichen leberspezifischen Promotor verwenden, kann von einem ähnlichen Sicherheits- und Expressionsprofil ausgegangen werden. Auch die EMA geht davon aus, dass die FIX-Proteinspiegel, die Biodistribution und das Ausscheidungsmuster sowie die Gesamtsicherheit von AMT-060 und AMT-061 vergleichbar sind. Dies wird weitgehend in der Guten Laborpraxis (GLP)-Studie an Cynomolgus-Affen (NR-061-17-001) gezeigt, in der die Wirksamkeit, Biodistribution und Sicherheit von AMT-061 und AMT-060 verglichen wurden [77]. Obwohl Infektionen mit Wildtyp-AAV beim Menschen häufig sind, ist AAV nicht als pathogenes Virus beim Menschen bekannt [78]. Darüber hinaus kann sich EtranaDez nicht selbst replizieren und ist nicht infektiös, nachdem es in die Umwelt abgegeben wurde. Daher wird das Risiko für Dritte wie Angehörige und Pflegepersonal als gering eingeschätzt [78].

Die Ergebnisse der zentralen Phase III-Zulassungsstudie HOPE-B („*H*ealth *O*utcomes with *P*adua gene; *E*valuation in hemophilia *B*“; NCT03569891) belegen die Vorteile von EtranaDez für Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie B (FIX-Aktivität ≤ 2 % des Normalwerts) [79]. In dieser Studie zeigte EtranaDez im präspezifizierten Vergleich relevante Vorteile gegenüber der bisherigen Dauerprophylaxe mit FIX-Präparaten [79]:

- Eine deutliche Verringerung der Anzahl hämophiliebedingter Blutungsepisoden um 74 % im Vergleich zur bisherigen, optimierten FIX-Prophylaxe-Therapie (adjustierte ABR 1,04 vs. 4,00; $p < 0,001$).

- Eine schnelle, stabile und langanhaltende endogene FIX-Expression (mittlerer FIX-Spiegel nach 24 Monaten 35,06 I.E./dl (Standardabweichung ± 19,09; Spanne: 3,7 – 98,2)

- Freiheit von FIX-Prophylaxe bei allen (52/52 [100 %]) der einmalig mit EtranaDez behandelten Patienten für derzeit mind. 24 Monate

- Eine Normalisierung der Lebensqualität bei EtranaDez-Patienten, die sich insbesondere in der Domäne „Behandlung“ des Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults (Hem-A-QoL)-Fragebogens widerspiegelt, in der die mit EtranaDez behandelten Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität gegenüber der FIX-Prophylaxe aufweisen

Die beobachteten Vorteile sind ein Resultat der durch EtranaDez nun endogen erfolgenden, kontinuierlichen FIX-Produktion und dadurch einer weitestgehend normalisierten 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 (siehe Abbildung 3-7).

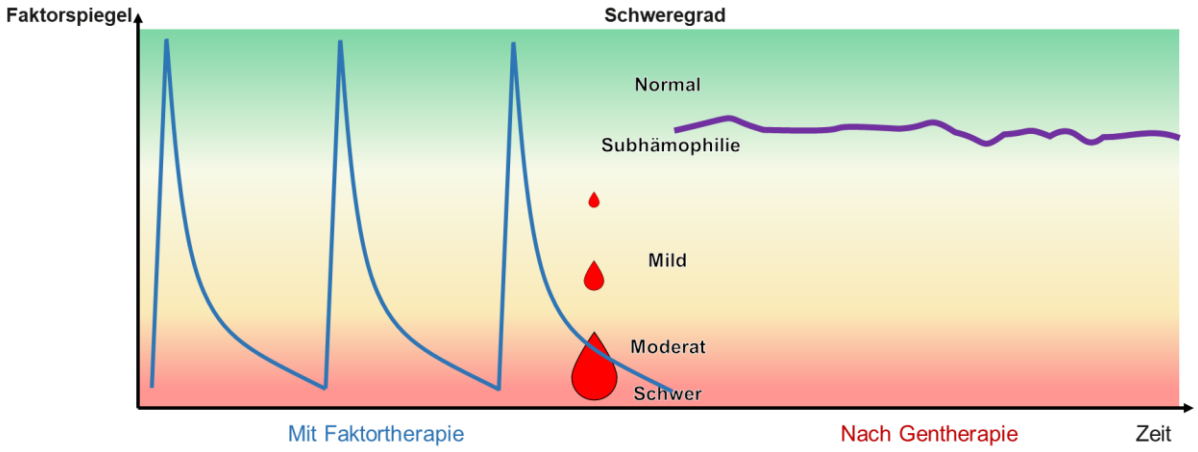

Abbildung 3-7: Faktorersatztherapie vs. Gentherapie mit EtranaDez
Während bei der prophylaktischen Faktorersatztherapie prinzipbedingt starke Schwankungen in den Faktorspiegeln auftreten, erreicht die Gentherapie mit EtranaDez kontinuierliche, stabile Wirkspiegel und vermeidet so die Risiken (z. B. Thrombose bzw. [Spontan-]Blutungen) der Faktorspiegelextrema. Schematische, eigene Darstellung

Die genannten Resultate der HOPE-B-Studie sind konsistent zu den Befunden der abgeschlossenen Phase I/II-Studie (NCT0239634) mit AMT-60 und der noch laufenden Phase IIb-Studie (NCT03489291) mit EtranaDez. AMT-60 ist bis auf den die Padua-Variante-definierenden Aminosäureaustauch Arginin zu Leucin an Position 338 (R338L) völlig identisch zu EtranaDez. AMT-060 weist also das identische Kapsid und (bis auf die Mutation R338L) die identische Genkassette wie EtranaDez auf (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des vorliegenden Dossiers) [30; 80].

Durabilität der klinischen Wirksamkeit von EtranaDez

In Hinblick auf die zu erwartende Wirkdauer ist die Betrachtung der bereits früher gestarteten Phase I/II-Studien relevant: Die durch AMT-060 erfolgte Verschiebung des Schweregrads der Erkrankung von einem schweren zu einem mittelschweren oder milden hämophilen Phänotyp bzw. die erreichte endogene FIX-Aktivität blieb im Verlauf der 5-jährigen Nachbeobachtungszeit der Phase I/II-Studie mit AMT-060 stabil [30; 80; 81]. Von neun Teilnehmern, die zuvor eine FIX-Dauerprophylaxe erhielten, konnten acht Teilnehmer diese beenden. Keiner dieser Teilnehmer nahm die Prophylaxe während der insgesamt 5-jährigen Nachbeobachtungsphase wieder auf. Insgesamt belegt diese abgeschlossene Phase I/II-Studie mit AMT-060 somit eine entsprechende Wirkdauer von mindestens 5 Jahren [82]. In der noch laufenden Phase IIb-Studie mit EtranaDez erreichten die Patienten über einen Zeitraum von derzeit mind. 3 Jahren eine stabile FIX-Aktivität im mild-hämophilen bis normalen Bereich, so dass auch hier die bisherige Faktorprophylaxe beendet werden konnte [83; 84]. Bei dieser Phase IIb-Studie handelt es sich um eine „Bridging-Studie“, welche die Übertragbarkeit der Daten zwischen der Phase I/II-Studie mit AMT-060 und EtranaDez (AMT-061 oder CSL222) und damit der Phase III-Studie (HOPE-B) sicherstellt [84].

Ein weiterer Beleg für eine zu erwartende, wesentlich längere stabile FIX-Expression liefert zudem eine frühere Studie von Nathwani *et al*. Sie verwendeten für ihren Vektor in einer Studie mit zehn Teilnehmern ein zu AMT-060 bzw. EtranaDez nahezu identisches Transgen – den leberspezifischen Promotor LP1 und das Wildtyp-FIX-Gen, jedoch einen anderen, aber ebenfalls leberspezifischen AAV-Serotyp als Träger (Adeno-assoziiertes-Virus Serotyp 8 [AAV8]) [85; 86]. Bei allen zehn Patienten mit ursprünglich schwerer Hämophilie B blieb die gesteigerte FIX-Aktivität über einen Zeitraum von derzeit 12 Jahren stabil [87]. Nach 8 Jahren wurde berichtet, dass der FIX-Konzentratverbrauch um 66 % und die jährliche Blutungsrate im Vergleich zur Ausgangssituation um 82 % zurückgegangen war, obwohl „nur“ das weniger aktive Wildtypenzym zum Einsatz kam [88; 89]. Langzeitnebenwirkungen traten bisher keine auf.

In einer vor kurzem erschienenen Publikation analysierten Shah *et. al* mittels statistischer Modellierung die langfristige Durabilität des FIX-Aktivitätsspiegels nach EtranaDez-Gabe. Das Ziel der Modellierung und der Analyse war es, die Durabilität der FIX-Aktivitätsspiegel bei Teilnehmern klinischer Studien über einen längeren Zeitraum nach der Gabe von EtranaDez abzuschätzen. Statistische Ansätze werden häufig verwendet, um solche Vorhersagen zu treffen, und angesichts der kleinen Datenbasis stellen lineare gemischte Modelle eine gute Option dar, da sie einen Informationsaustausch zwischen Subgruppen ermöglichen. Für die Modellierung wurden Daten aus den klinischen Studien der Phasen IIb (N = 3) und Phase III (N = 52; zwei Studienteilnehmer wurden aufgrund von Nichtansprechen ausgeschlossen) verwendet. Bayessche und frequentistische lineare gemischte Modelle wurden verwendet, um das FIX-Aktivitätsniveaus für eine Dauer von bis zu 25,5 Jahren vorherzusagen. Der Bayessche Modellierungsansatz ist probabilistischer Natur und betrachtet die Modellparameter als Zufallsvariablen, während die Analysedaten festgelegt sind. Der frequentistische Ansatz betrachtet die Parameter im Modell als feste Werte und Daten als Zufallsstichprobe der Population. Ein Vorteil dieses Ansatzes ist die Möglichkeit, Parameter zu schätzen, ohne die vorherige Verteilung festzulegen. Im Bayesschen Ansatz besteht der Vorteil in der Fähigkeit, Ergebnisse für zukünftige Daten abhängig von beobachteten Daten vorherzusagen. Dieser modellbasierte Ansatz berücksichtigt Unsicherheiten in zukünftigen Beobachtungen unter Berücksichtigung der inhärenten Variabilität innerhalb und zwischen den Teilnehmern. Da keine zuverlässigen historischen Daten zu FIX-Aktivitätsspiegeln nach Erhalt der Gentherapie verfügbar waren, wurden den Modellparametern für den Bayesschen Modellierungsansatz nichtinformative A-priori-Verteilungen zugeordnet. Die zugrundeliegenden FIX-Aktivitätsspiegel für die Analysepopulation (N = 55) wurden geschätzt und die langfristige Durabilität durch Extrapolation vorhergesagt. Die Parameter für das frequentistische Modell wurden aus den Daten der 55 Teilnehmer geschätzt, die in die Analyse einbezogen wurden, und die langfristigen FIX-Aktivitätsspiegel für diese 55 Teilnehmer wurden unter Verwendung der geschätzten Parameterwerte vorhergesagt. Modellauswahlkriterien (Akaike Information Criteria [AIC], Bayesian Information Criteria [BIC]) wurden verwendet, um ein finales Modell zu bestimmen [32].

Die Modellierungen zeigen, dass weniger als 11 % der Studienteilnehmer 25,5 Jahre nach der Gabe von EtranaDez den ursprünglichen FIX-Aktivitätsspiegel von ≤ 2 % wieder erreicht haben würden. Weitere Modellierungen potenzieller zukünftiger mit EtranaDez behandelter Patienten zeigen, dass über 80 % von ihnen auch 25,5 Jahre nach der Verabreichung von EtranaDez keine Prophylaxebehandlung mit Faktorersatzprodukten benötigen würden (Abbildung 3-8). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Mehrheit der Hämophilie B-Patienten nach einer einmaligen EtranaDez-Gabe langanhaltend gesteigerte FIX-Aktivitätsspiegel aufweisen und bis zu 25,5 Jahre lang keine regelmäßigen Faktorersatzprodukte benötigen würde [32]. Obwohl diese langfristigen FIX-Durabilitätsvorhersagen auf statistischen Methoden basieren und die Ergebnisse *in vivo* abweichen können, weist die vorliegende Evidenz stark daraufhin, dass die meisten behandelten Patienten einen langfristigen therapeutischen Nutzen durch EtranaDez erfahren werden.

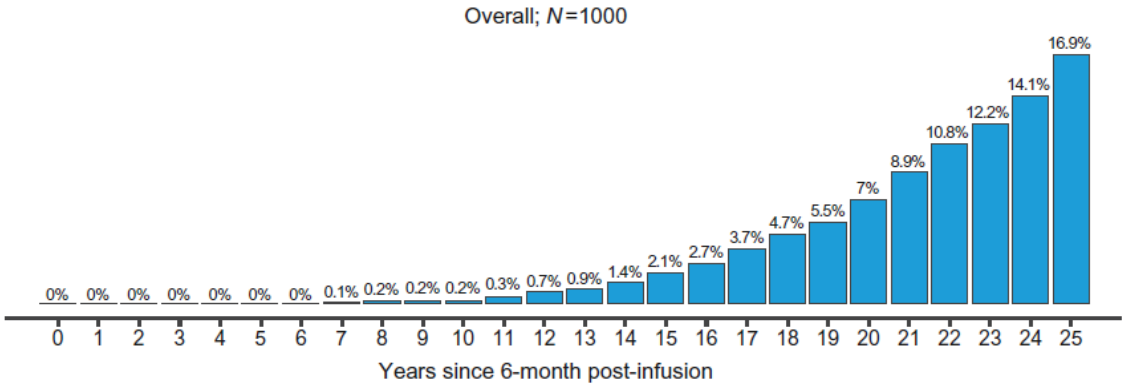

Abbildung 3-8: Bayessche statistische Modellvorhersage des kumulativen Gesamtprozentsatzes der behandelten Patienten, die im Laufe der Zeit zu FIX-Aktivitätsniveaus von weniger als 2 % zurückkehren werden [32]

Die Modellierung von Shah *et al.* zur Durabilität der FIX-Aktivitätsspiegel wurde kürzlich aktualisiert und unter Verwendung eines Bayesschen gemischten Modells auf eine Zeitspanne von bis zu 60,5 Jahren nach Gabe von EtranaDez (beginnend 6 Monate nach der Gabe) erweitert, da dies potenziell die Lebenszeit eines Patienten abdecken würde. Basierend auf diesem Modell würde ca. die Hälfte der zukünftigen Patienten nach der EtranaDez-Gabe erst nach 40 Jahren wieder FIX-Aktivitätsspiegel von weniger als 2 % aufweisen. Nach 60,5 Jahren wären 78,5 % der Patienten im unzureichenden Bereich [90].

Weiterhin befasst sich der kürzlich veröffentlichte Bericht des Institute for Clinical and Economic Review (ICER) mit den langfristigen Auswirkungen von Gentherapien und den Wert, welchen der Wegfall teurer prophylaktischer Behandlungen für das Gesundheitssystem bringen könnte. Das ICER ist eine unabhängige gemeinnützige Forschungsorganisation, die medizinische Evidenz bewertet und öffentliche Beratungsgremien einberuft, um Interessengruppen bei der Interpretation und Anwendung von Evidenz zur Verbesserung der Patientenoutcomes und der Kostenkontrolle zu unterstützen. Die Hauptstudie zur Bewertung der klinischen Effektivität des ICER-Berichts stellt die Phase III-Studie HOPE-B mit 54 Patienten dar. Darüber hinaus umfasste die Evidenz für die Bewertung der klinischen Effektivität von EtranaDez die Ergebnisse der Phase IIb-Studie (N = 3). Die Evidenz zu EtranaDez erhält im ICER-Bericht eine B+-Bewertung: Es besteht eine hohe Sicherheit für einen kleinen bis wesentlichen gesundheitlichen Vorteil im Vergleich zur FIX-Prophylaxe. Eine lineare Regression verfügbarer FIX-Spiegel von Patienten mit konsistenten Daten über den längsten Zeitraum der HOPE-B Studie wurden verwendet, um FIX-Spiegel über die Zeit zu projizieren. Sobald bei den Patienten FIX-Spiegel unter 5 I.E./ml prognostiziert wurden, wurde angenommen, dass 5 % der Patienten die Behandlung wechseln würden (d. h. Initiierung einer FIX-Therapie), und sobald die Patienten auf weniger als 1 I.E./ml projiziert wurden, wurde angenommen, dass alle Patienten eine FIX-Therapie einleiten würden. Das Durabilitätsmodell des ICER, in dem das FIX-Level gegen 6-Monatszyklen aufgetragen ist, prognostiziert im Base-Case-Szenario eine klinische Wirksamkeit von bis zu 23 Jahren (Zyklus 46) nach der Infusion (Abbildung 3-9) [91].

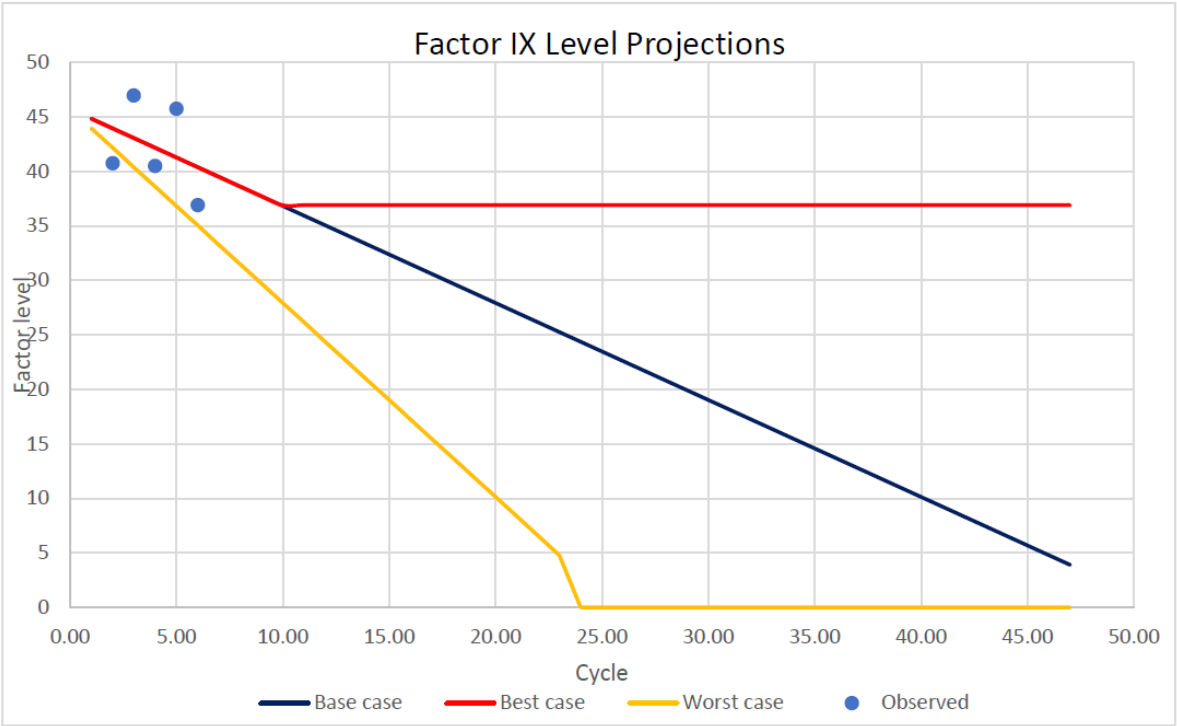

Abbildung 3-9: Projizierte FIX-Werte über Zyklen [91]

Generell muss zwischen einer Gentherapie in der Hämophilie A und Hämophilie B differenziert werden, da es wesentliche Unterschiede in den Indikationen gibt. So beschreiben Publikation z. B. eine mögliche Toxizität, die speziell mit der AAV-Gentherapie für Hämophilie A zusammenhängt [92; 93]. Diese Studien zeigten, dass eine Überexpression von FVIII in Hepatozyten zellulären Stress als Folge der Akkumulation von fehlgefaltetem FVIII-Protein im endoplasmatischen Retikulum (ER) induzieren kann [92; 93]. Da Hepatozyten weder das FVIII-Protein noch das eng damit verbundene Von-Willebrand-Faktor-Protein auf natürliche Weise exprimieren, ist das Risiko für ER-induzierten Stress in Hepatozyten ein potenzielles Problem. Aktuelle Gentherapien in der Hämophilie A sind auf die Leberzellen ausgerichtet, um dort FVIII zu produzieren. Die Synthese von FVIII erfolgt jedoch physiologischerweise nicht in den Hepatozyten, sondern in Gefäßendothelzellen (Sinusendothel der Leber), aber auch extrahepatisch [94]. Einen weiteren entscheidenden Unterschied stellt die Größe der betroffenen Gene dar. Die Durabilität der Gentherapie für Hämophilie A könnte im Vergleich zur Hämophilie B aufgrund der Größe des FVIII-Gens, das im Laufe der Zeit anfälliger für Abbau und Inaktivierung ist, weniger dauerhaft sein. Dahingegen ist das FIX-Gen kleiner und hat eine wesentlich stabilere Expression.

Die genannten Unterschiede verdeutlichen die Wichtigkeit, Gentherapeutika in den beiden Indikationen jeweils losgelöst voneinander zu betrachten. Es zeigen sich somit auch deutliche Unterschiede in der Durabilität der Wirksamkeit einer AAV-vermittelten Gentherapie zwischen Hämophilie A und Hämophilie B. Im Gegensatz zur anhaltenden stabilen FIX-Expression bei Hämophilie B sinken die FVIII-Spiegel bei allen bisher publizierten, AAV-basierten Hämophilie A-Gentherapiestudien im Mittel relativ rasch wieder ab (Abbildung 3-10) [95-97]. So sind nach 6 Jahren 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 CSA) gesunken [95; 98; 99]. Da die Hämophilie A und die Hämophilie B als eigenständige Indikationen zu betrachten sind, sind die Durabilitätsbeobachtungen der Hämophilie A-Studie nicht auf die Hämophilie B übertragbar.

In der Gesamtschau zeigt sich, 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 [100]. 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 mit AMT-060, welcher sich in einer einzigen Aminosäure von EtranaDez unterscheidet. Die Studie belegt eine stabile FIX-Aktivität 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.

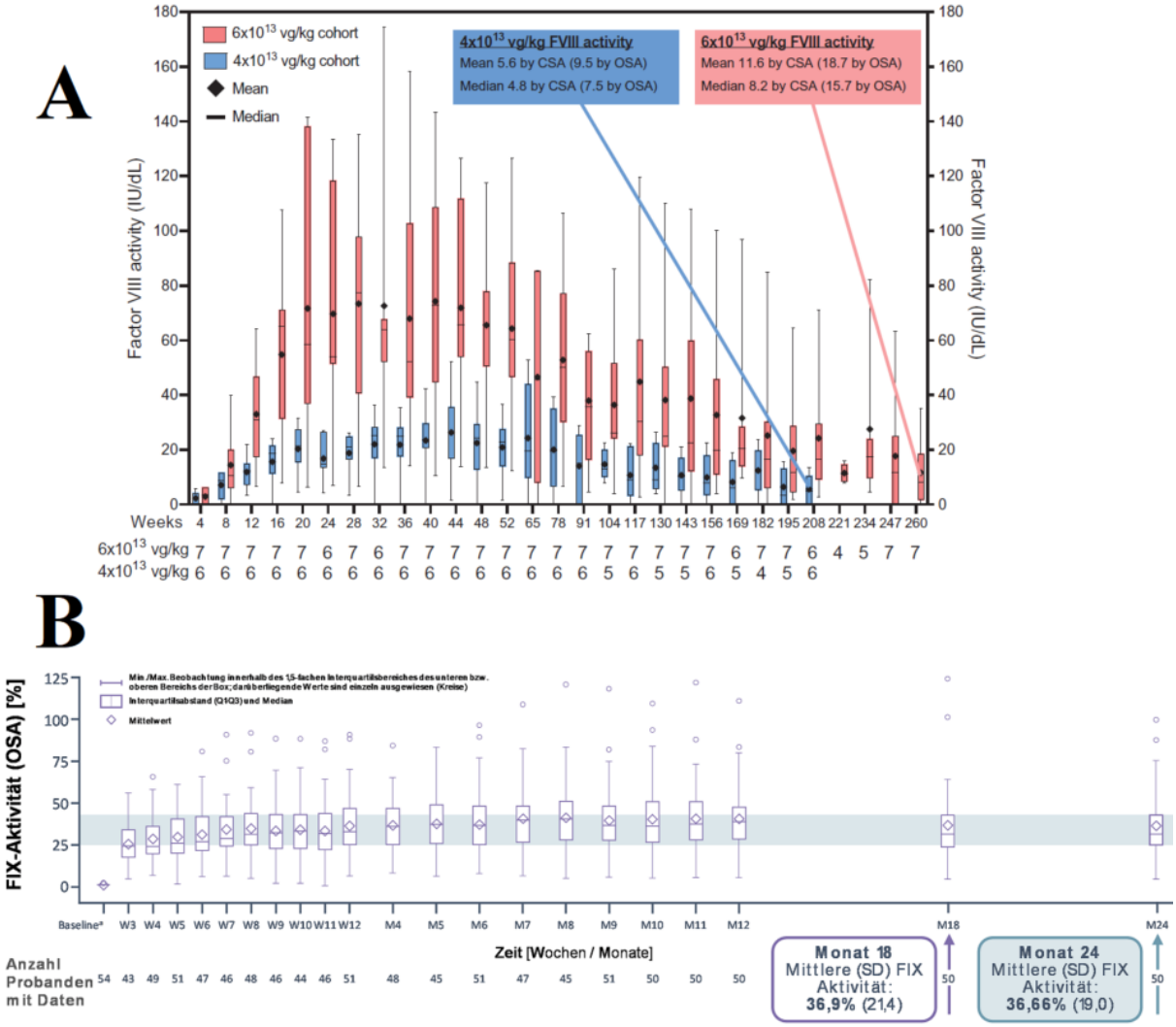

Abbildung 3-10: Faktoraktivitätsspiegel über die Zeit nach Gentherapie mit Valoctogen Roxaparvovec und EtranaDez

A) FVIII-Aktivität gemessen durch den chromogenen Gerinnungsassay für Teilnehmer der Kohorten 6 × 10^{13} und 4 × 10^{13} vg/kg über 5 bzw. 4 Jahre nach der Gabe von Valoctogen Roxaparvovec. Nach zunächst steigenden FVIII-Spiegeln folgt ein stetiger Abfall der FVIII-Aktivität [96]. **B)** Das mittlere FIX-Aktivitätsniveau der HOPE-B Studienteilnehmer betrug 36,9 % zu Monat 18 und hielt sich bei 36,7 % zu Monat 24 nach EtranaDez-Gabe (jeweils n = 50) (eigene Abbildung des pharmazeutischen Unternehmers). CSA: chromogenic substrate assay; FIX: Faktor IX; FVII: Faktor VIII; OSA: one-stage assay

Die Bedeutung von EtranaDez für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie B zeigt sich auch in der Erteilung einer Orphan Designation bzw. deren Bestätigung im Rahmen des Zulassungsverfahrens [101; 102]. Der Orphan Drug Status ist nur Arzneimitteln für seltene Erkrankungen vorbehalten, welche entweder lebensbedrohlich verlaufen oder eine chronische Invalidität verursachen müssen. Das Arzneimittel muss dabei einen bestehenden medizinischen Bedarf decken oder gegenüber bestehenden Therapien für die Patienten einen entscheidenden und signifikanten Mehrwert haben.

Zusammenfassung

Bei Hämophilie B handelt es sich um eine sehr seltene und derzeit 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 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Die Hämophilie B ist eine seltene Bluterkrankung, die aufgrund der X-chromosomalen Vererbung vorwiegend Männer betrifft (siehe Abschnitt 3.2.1). Daten hinsichtlich des Anteils an Frauen und Mädchen mit Hämophilie B liegen nur begrenzt vor. Beispielerweise sind nur ungefähr 0,6 % der Patienten mit Hämophilie B, die im World Bleeding Disorders Registry aufgeführt sind, Mädchen oder Frauen, 0,3 % davon mit schwerer Hämophilie B [103]. Da dieser Anteil äußerst gering und mit Unsicherheiten behaftet ist, wird im Folgenden auf eine Herausrechnung des Anteils der Patientinnen mit Hämophilie B verzichtet Wie bereits gesagt, handelt es sich bei der Hämophilie B um eine seltene Krankheit mit einer geschätzten Anzahl von 33 076 Patienten mit Hämophilie B weltweit, von denen insbesondere viele Patienten mit einem subklinischen oder milden Phänotyp möglicherweise nicht diagnostiziert und daher nicht in Registern erfasst werden [104; 105]. Diese sind jedoch nicht vom nachfolgend genannten Anwendungsgebiet von EtranaDez umfasst, so dass hier die vorhandenen Registerdaten aus Sicht von CSL Behring die robusteste Datenquellen darstellen.

EtranaDez ist für die Anwendung bei erwachsenen Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B ohne eine Vorgeschichte von FIX-Inhibitoren angezeigt [106]. Die Registerdaten erlauben es nicht, Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B unmittelbar zu identifizieren. Für die Berücksichtigung des Schweregrades der Hämophilie B für die Herleitung der epidemiologischen Daten wird daher unter Berücksichtigung der Patienten mit moderater Hämophilie B eine Spanne für die Prävalenz gebildet, da basierend auf der verbliebenen FIX-Aktivität die Patienten mit mittelschwerer Hämophilie der Kategorie „moderat“ zugeordnet werden. Die Untergrenze dieser Spanne bilden Patienten mit schwerer Hämophilie B, die Obergrenze setzt sich aus den Patienten mit moderater oder schwerer Hämophilie B zusammen. Hierbei handelt es sich um eine potenzielle Überschätzung der Obergrenze, aufgrund der Berücksichtigung von Patienten mit jeglichem moderatem Schweregrad und nicht nur der Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B. Zur Berücksichtigung einer Vorgeschichte von FIX-Inhibitoren wird die Erhebung von Male *et al.* aus dem Jahr 2021 einbezogen [57]. Für den AAV5-Antikörpertiter wird auf die Daten der Studie HOPE-B Bezug genommen [100; 107]. Alle relevanten Berechnungsschritte wurden mittels Excel durchgeführt [108].

Prävalenz

In Deutschland werden Patientendaten zu Blutgerinnungsstörungen wie Hämophilie B im Deutschen Hämophilieregister (DHR) gesammelt. Das DHR ist ein Kooperationsprojekt des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), der GTH und den beiden Patientenorganisationen Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. und Interessengemeinschaft Hämophiler e. V. Diese regulatorischen Instrumente auf europäischer Ebene wurden durch eine Aktualisierung des deutschen Transfusionsgesetzes ergänzt [109; 110]. Seit 2019 ist die Datenerfassung des DHR an die veränderten gesetzlichen Rahmenbedingungen angepasst und sie erfolgt erneut harmonisiert mit den großen internationalen Registern und der entsprechenden Guideline der EMA [111].

Eine Übersicht der im DHR gemeldeten Patienten im Jahr 2020 nach Schweregrad ist in Tabelle 3-3 dargestellt. Gemäß dem Jahresbericht für das Jahr 2020 wurden im DHR insgesamt 860 Patienten gemeldet [5]. Für die im vorliegenden Fall relevanten Patienten mit schwerer bzw. moderater oder schwerer Hämophilie B ergibt sich eine Spanne von 420 bis 588 Patienten.

Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten mit Hämophilie B nach Schweregrad (Jahresbericht 2020)

Schweregrad	Sammelmeldung	Einzelmeldung
Subklinische Form	106	14
Mild	103	49
Moderat	105	63
Schwer	225	195
Gesamt	860	
Patienten mit schwerer Hämophilie B	420	
Patienten mit moderater oder schwerer Hämophilie B	588	
Im Jahr 2020 meldeten 140 Kliniken, Behandlungszentren und spezialisierte Arztpraxen Daten von insgesamt 13 912 Personen über alle im DHR erfassten Erkrankungen hinweg. Dabei haben 2 478 Betroffene ihr Einverständnis zur Einzelmeldung gegeben und 11 434 Patienten wurden über die Sammelmeldung erfasst. DHR: Deutsches Hämophilieregister Quelle: [5]		

In den in Tabelle 3-3 dargestellten Patientenzahlen sind alle Patienten unabhängig vom Alter enthalten. Da EtranaDez ausschließlich zur Anwendung bei Erwachsenen vorgesehen ist, muss hier nur der entsprechende Anteil an Patienten ≥ 18 Jahren berücksichtigt werden [106]. Dieser beträgt gemäß dem Jahresbericht für das Jahr 2020 73,72 %, so dass insgesamt 310 bis 434 erwachsene Patienten mit schwerer bzw. moderater oder schwerer Hämophilie B im DHR erfasst sind.

Für die finale Ableitung der für eine Behandlung mit EtranaDez geeigneten erwachsenen Patienten mit Hämophilie B ist jedoch zum einen noch der Anteil an Patienten mit anamnestischen FIX-Hemmkörpern zu berücksichtigen, zum anderen ebenfalls der Anteil an Patienten mit einem AAV5-Antikörpertiter von unter etwa 1 : 700, da bisher nur für sie eine Wirksamkeit belegt ist. Im DHR sind für das Jahr 2020 keine erwachsenen Patienten mit anamnestischen FIX-Hemmkörpern erfasst. Da diese Angabe aber jeweils nur bei neu aufgenommenen Patienten im Jahresbericht separat ausgewiesen wird, spiegelt dies nicht den tatsächlich vorhandenen Anteil an Patienten mit FIX-Hemmkörpern wider. In relevantem Maße weisen nur Patienten mit schwerer Hämophilie B FIX-Hemmkörper in ihrer Vorgeschichte auf. In der Erhebung von Male *et al.* aus dem Jahr 2021 wird hierfür ein Anteil von 10,2 % berichtet, der entsprechend bei der Berechnung Untergrenze (= Anzahl der Patienten mit schwerer Hämophilie B) berücksichtigt wird [57]. Hinsicht des AAV5-Antikörpertiters bilden die Daten der Studie HOPE-B mit einem entsprechenden Anteil von 95 % die Grundlage [100; 107]. Somit ergibt sich die in der nachfolgenden Tabelle 3-4 dargestellte Spanne für die Anzahl an prävalenten Patienten, die vom Anwendungsgebiet von EtranaDez umfasst sind. Zu beachten ist, dass es sich wie zuvor ausgeführt bei der Obergrenze der Spanne aufgrund der Tatsache, dass hinsichtlich der Unterteilung des Schweregrades innerhalb des Schweregrades „moderat“ keine belastbaren Daten aus dem DHR vorliegen, um eine Überschätzung handelt.

Tabelle 3-4: Anzahl der prävalenten Patienten im Anwendungsgebiet von EtranaDez für das Jahr 2020

Schweregrad	**Untergrenze (Erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie B)**	**Obergrenze (Erwachsene Patienten mit moderater oder schwerer Hämophilie B)**
Ohne Berücksichtigung der anamnestischen FIX-Inhibitoren und des AAV5-Antikörpertiters	310	434
Anteil an Patienten mit anamnestischen FIX-Inhibitoren [57]	10,2 %	---
Mit Berücksichtigung der anamnestischen FIX-Inhibitoren	279	434
Anteil an Patienten mit einem AAV5-Antikörpertiter unter 1 : 678 [100; 107]	95 %	
Mit Berücksichtigung der anamnestischen FIX-Inhibitoren und des AAV5-Antikörpertiters	266	413
AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; FIX: Gerinnungsfaktor IX		

Inzidenz

Da es sich bei der Hämophilie B um eine angeborene und keine übertragbare Infektionskrankheit handelt, beziehen sich die in der Literatur berichteten Angaben üblicherweise auf die Geburtsinzidenz und im Falle der Hämophilie B spezifisch auf die männlichen Lebendgeburten. Die Inzidenz, die den Anteil der Krankheitsfälle an der Population der männlichen Lebendgeburten über einen bestimmten Zeitraum darstellt, ist somit das relevante Maß für die in diesem Zeitraum neu festgestellten Fälle [104]. Mittels der in Abschnitt 3.2.6 dargestellten Recherche konnte eine Publikation von Iorio *et al*. identifiziert werden, welche die Inzidenz der Hämophilie B für alle Schweregrade auf 4,7 bis 5,0 pro 100 000 männliche Lebendgeburten, für schwere Hämophilie B auf 0,7 bis 2,3 pro 100 000 männliche Lebendgeburten schätzt [104].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Hämophilie B ist eine angeborene Blutgerinnungsstörung, deren Häufigkeit nur durch ein die Krankheit begünstigendes Fortpflanzungsverhalten oder eine erhöhte Rate neuer Mutationen zunehmen könnte. Somit ist hier mit Ausnahme der allgemeinen Entwicklung der Lebendgeburten mit keiner wesentlichen Änderung der Inzidenz über die nächsten 5 Jahre zu rechnen.

Auf Basis der Daten des DHR Jahresberichts 2020 (Spanne: 266 bis 413 erwachsene Patienten mit schwerer bzw. moderat oder schwerer Hämophilie B ohne FIX-Hemmkörper und mit einem AAV5-Antikörpertiter unter 1 : 678) und der Angabe des statistischen Bundesamtes über die erwachsene männliche Bevölkerung in Deutschland für das Jahr 2020 (33 963 124 erwachsene Männer, Stand 31.12.2020) errechnet sich eine Prävalenzrate für moderate bis schwere erwachsene Patienten mit Hämophilie B ohne FIX-Hemmkörper und AAV5-Antikörpertiter unter 1 : 678 zwischen 0,78 und 1,22 pro 100 000 erwachsene Männer [112]. Legt man die Vorausberechnung des Bevölkerungswachstums des statistischen Bundesamtes zugrunde, ergeben sich die in Tabelle 3-5 dargestellten, in den nächsten fünf Jahren nahezu unveränderten Patientenzahlen bis in das Jahr 2027.

Tabelle 3-5: Entwicklung der Patientenzahlen in den nächsten Jahren in Deutschland – Prävalenz

Jahr	Entwicklung der männlichen Bevölkerung [a]	Entwicklung der männlichen Bevölkerung ≥ 18 Jahre [a]	Erwachsene männliche Patienten mit Hämophilie B ohne Hemmkörper mit AAV5-Antikörpertiter unter 1 : 678 auf Basis der Prävalenzrate [b]
2023	41 351 000	34 023 100	266 – 416
2024	41 338 900	33 982 000	266 – 415
2025	41 324 200	33 952 100	265 – 415
2026	41 303 500	33 921 900	265 – 414
2027	41 273 500	33 878 700	265 – 414

[a] Angabe basierend auf der Vorausberechnung des statistischen Bundesamtes (vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre, Variante G2-L2-W2 [Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat]) [113]

[b] Zugrunde gelegte Prävalenzrate für Hämophilie B: 0,78 – 1,22 pro 100 000 erwachsene Männer im Jahr 2020 (siehe Text).

Die Prognose wurde auf Basis der Bevölkerungsentwicklung bei Annahme einer stabilen Prävalenzrate berechnet.

AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5

Quellen: [5; 113; 114]

Auf Grundlage der zuvor berichteten Geburtsinzidenz (Hämophilie B alle Schweregrade: 4,7 bis 5,0 pro 100 000 männliche Lebendgeburten; schwere Hämophilie B: 0,7 bis 2,3 pro 100 000 männliche Lebendgeburten) und der Voraussage des Bevölkerungswachstums der männlichen unter 1-Jährigen des statistischen Bundesamtes errechnen sich bis zum Jahr 2027 zwischen 19 und 20 neue Hämophilie B-Fälle (alle Schweregrade) bzw. zwischen 3 und 9 neue Hämophilie B-Fälle (nur schwere Fälle) pro Jahr (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Entwicklung der Patientenzahlen in den nächsten Jahren in Deutschland – Inzidenz

Jahr	Vorausberechnung der männlichen Bevölkerung unter 1 Jahr [a]	Neudiagnosen für alle Schweregrade	Neudiagnosen für schwere Hämophilie B
2023	388 500	19 – 20	3 – 9
2024	388 800	19 – 20	3 – 9
2025	388 600	19 – 20	3 – 9
2026	387 900	19 – 20	3 – 9
2027	386 600	19 – 20	3 – 9

[a] Angabe basierend auf der Vorausberechnung des statistischen Bundesamtes (vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre, Variante G2-L2-W2 [Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat]) [113]

Die Prognose wurde auf Basis der Bevölkerungsentwicklung bei Annahme einer stabilen Inzidenzrate berechnet.

Quelle: [104; 113]

Neben den in Tabelle 3-5 aufgeführten prävalenten Hämophilie B-Fällen kommen, wie in Tabelle 3-6 dargestellt, ab dem Jahr 2023 näherungsweise zwischen 19 und 20 neue Hämophilie B-Patienten und ungefähr 3 – 9 Patienten mit schwerer Hämophilie B hinzu. Hierbei ist anzumerken, dass diese Patienten dann erst ab einem Alter ab 18 Jahren für eine Behandlung mit EtranaDez in Frage kommen, wenn sie zu diesem Zeitpunkt ansonsten alle Bedingungen gemäß der Fachinformation für den Einsatz von EtranaDez erfüllen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)	266 – 416	231 – 358
GVK: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird die Vorausberechnung der Prävalenz für das Jahr 2023 herangezogen, basierend auf den Angaben zur Patientenzahl aus dem DHR (siehe Tabelle 3-5). Die ermittelte Spanne der Prävalenz in der relevanten Zielpopulation beträgt 266 bis 416 Patienten. Für die Kalkulation der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wird auf die von Seiten der GKV veröffentlichte Statistik zurückgegriffen [115]: Für das Jahr 2020 wurden insgesamt 73 274 131 Versicherte gemeldet, wovon jedoch 13 089 439 mitversicherte Kinder sind. Da die Anwendung von EtranaDez nur bei erwachsenen Personen zugelassen ist, müssen diese entsprechend abgezogen werden, so dass 60 184 692 Erwachsene in der GKV versichert sind. Unter Berücksichtigung der für das Jahr 2020 gemeldeten Bevölkerung im Alter von mindestens 18 Jahren von 69 411 087 Personen (Stichtag: 31.12.2020) ergibt sich ein Anteil von 86,8 % der in der GKV versicherten Personen [112]. Somit ergibt sich eine Zahl von 231 – 358 GKV-Patienten im Jahr 2023 in der für das vorliegende Dossier relevanten Zielpopulation.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)	Erwachsene Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	Erheblich [a]	231 – 358
[a] Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung der Zulassung von EtranaDez als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens und auf Basis der verfügbaren Evidenz in Modul 4 des vorliegenden Dossiers. AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die hier angegebene Anzahl der Patienten in der GKV basiert auf den vorliegenden Daten zur Prävalenz der Hämophilie B aus dem DHR sowie weiterer relevanter externer Quellen wie z. B. des statistischen Bundesamtes. Hierbei ist anzumerken, dass keine belastbaren Daten zu einer weiteren Aufteilung der Patienten mit moderater Hämophilie B nach Schweregraden vorliegen, so dass es sich bei der dargestellten Obergrenze der Spanne um eine potenzielle Überschätzung aufgrund der Einbeziehung von Patienten mit moderater Hämophilie B jeglichen Schweregrades handelt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Neben bereits in anderen relevanten Nutzenbewertungsverfahren verwendeten Quellen wie dem Jahresbericht des DHR und des statistischen Bundesamtes wurde eine bibliografische Literaturrecherche mit der zu bewertenden Krankheit bezüglich Angaben zur Prävalenz und Inzidenz in den Datenbanken MEDLINE und der Cochrane Library am 16.12.2022 durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Auf Einschränkungen der Suchkriterien bezüglich des Publikationszeitraums oder der Sprache wurde verzichtet.

Tabelle 3-9: Übersicht der Ein-/Auschlusskriterien der berücksichtigten Publikationen

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	**Patientenpopulation**	Patienten mit Hämophilie B	Population außerhalb der EU	Keine zusätzliche Information
2	**Intervention**	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen
3	**Vergleichstherapie**	-	-	-
4	**Endpunkte**	• Inzidenz („prevalence at birth“) • Prävalenz	Keine epidemiologischen Endpunkte	
5	**Studiendesign**	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen	
6	**Studiendauer**	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen
7	**Publikationstyp**	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen
8	**Studienstatus**	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen	Keine Einschränkungen

Tabelle 3-10: Suchstrategie (Pubmed)

Datenbankname	**MEDLINE**	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	16.12.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	hemophilia B [Mesh]	961
#2	hemophilia B [tiab] OR haemophilia B [tiab] OR Christmas disease [tiab] OR Deficiency, Factor IX [tiab]	31 266
#3	#1 OR #2	1 578
#4	incidence [MeSH Terms] OR prevalence [MeSH Terms]	206 022
#5	incidence [tiab] OR prevalence [tiab]	620 641
#6	#4 OR #5	670 949
#7	#3 AND #6	141

Tabelle 3-11: Suchstrategie (Cochrane)

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	16.12.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
Zeile	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Hemophilia B] explode all trees	121
#2	hemophilia B:ti,ab,kw OR haemophilia B:ti,ab,kw OR Christmas disease:ti,ab,kw	631
#3	#1 OR #2	631
#4	MeSH descriptor: [Incidence] explode all trees	10 789
#5	MeSH descriptor: [Prevalence] explode all trees	4 986
#6	incidence:ti,ab,kw OR prevalence:ti,ab,kw	171 770
#7	#4 OR #5 OR #6	171 770
#8	#3 AND #7	52
	All results	52
	Cochrane Reviews	4
	Cochrane Protocols	0
	Trials	48
	Editorials	0
	Special collections	0
	Clinical Answers	0
	Other Reviews	0

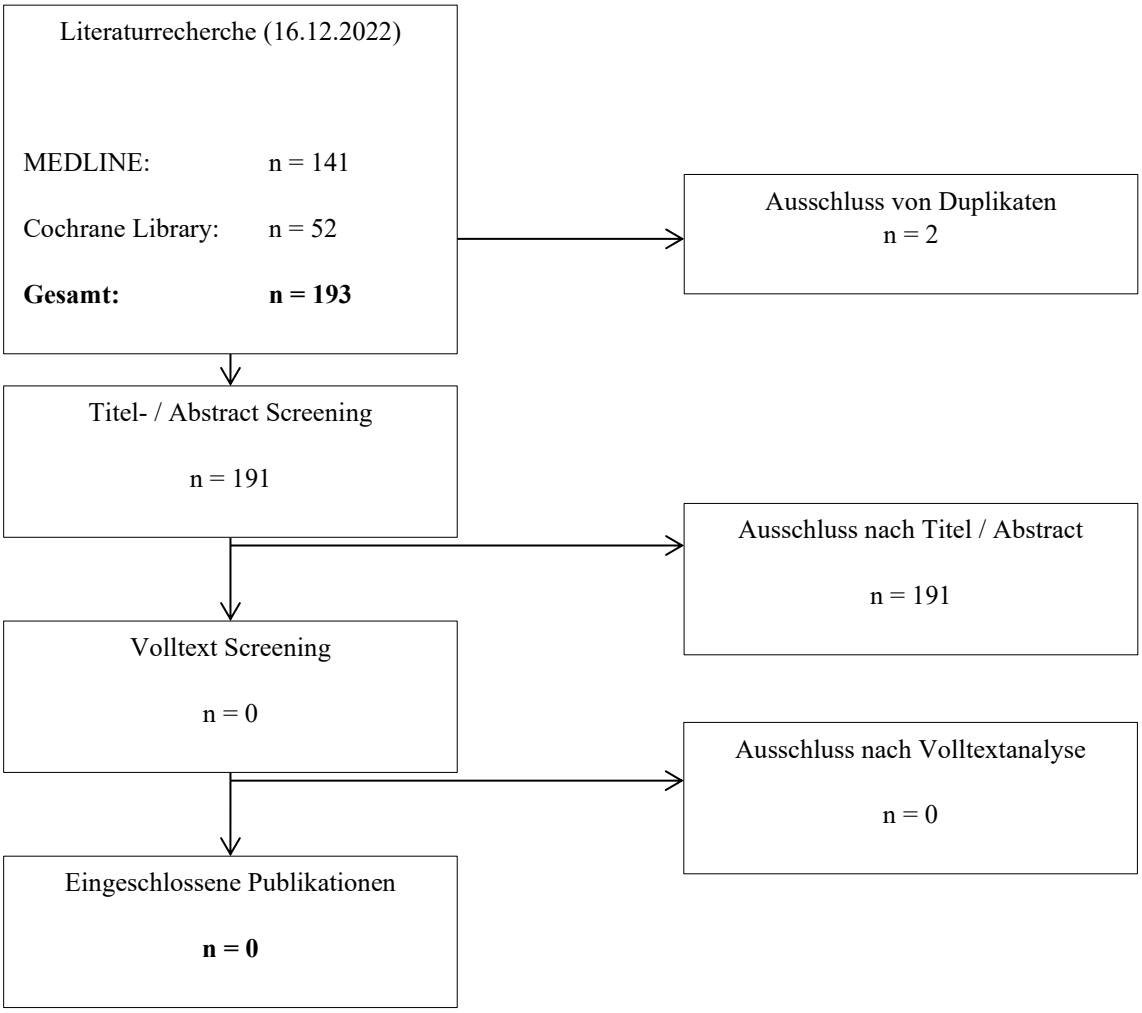

Abbildung 3-11: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche nach Publikationen ergab insgesamt 196 Treffer. Nach Ausschluss von 2 Dubletten wurde die verbliebenen 191 Treffer basierend auf den definierten Kriterien nach

Tabelle 3-9 für den Einschluss von Publikationen nach Relevanz selektiert. Nach erfolgtem Screening der Titel- und – sofern vorhanden – Abstracts wurden alle 191 Treffer ausgeschlossen. Es konnte keine relevante Publikation identifiziert werden.

Durch manuelle Suche wurde eine relevante Publikation eingeschlossen (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Liste der eingeschlossenen Publikationen

Author	Titel	Jahr	Parameter
Iorio, A., et al. [104]	Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries	2019	Prävalenz Inzidenz

Die Ermittlung der epidemiologischen Daten erfolgte über eine Datenbankabfrage beim DHR am Robert Koch-Institut (RKI). Darüber hinaus wurden Veröffentlichungen der World Hemophilia Federation identifiziert. Der Anteil, der in der GKV-versicherten Patienten wurde den „Zahlen und Fakten zur Krankenversicherung“ des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen und die Angaben zu den Bevölkerungszahlen wurden von der Webseite des statistischen Bundesamtes abgerufen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. Bolton-Maggs, P. H. & Pasi, K. J. 2003. Haemophilias A and B. *Lancet,* 361**,** 1801-9.
2. 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.
3. Mannucci, P. M. & Tuddenham, E. G. 2001. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med,* 344**,** 1773-9.
4. Berntorp, E., Fischer, K., Hart, D. P., Mancuso, M. E., Stephensen, D., Shapiro, A. D. & Blanchette, V. 2021. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primers,* 7**,** 45.
5. Deutsches Hämophilieregister (DHR) 2022. Jahresbericht 2020. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophilieregister/dhr-jahresbericht-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=3.
6. Konkle, B. A., Huston, H. & Nakaya Fletcher, S. 1993. Hemophilia B. *In:* Adam, M. P., Ardinger, H. H., Pagon, R. A., Wallace, S. E., Bean, L. J. H., Mirzaa, G. & Amemiya, A. (eds.).
7. Barthels M., Bergmann F. & Czwalinna A. 2013. Das Gerinnungskompendium.
8. Hemophilia Federation of America (HFA) Letzter Zugriff: Februar 2023. *Bleeding Disorders Historical Timeline.* [Online]. Verfügbar unter: https://www.hemophiliafed.org/history-of-bleeding-disorders/

9. Mannucci, P. M. 2020. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica,* 105**,** 545-53.
10. Arruda, V. R. & High, K. A. 2014. Coagulation Disorders. *In:* Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. L. & Loscalzo, J. (eds.) *Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e.* New York, NY: McGraw-Hill Education.
11. Bundesärztekammer 2020. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten.
12. den Uijl, I., Biesma, D., Grobbee, D. & Fischer, K. 2014. Outcome in moderate haemophilia. *Blood Transfus,* 12 Suppl 1**,** s330-6.
13. Alshaikhli, A. & Rokkam, V. R. 2022. Hemophilia B. *StatPearls.* Treasure Island (FL).
14. Peyvandi, F., Garagiola, I. & Young, G. 2016. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet,* 388**,** 187-97.
15. Rodriguez-Merchan, E. C. 2012. Prevention of the musculoskeletal complications of hemophilia. *Adv Prev Med,* 2012**,** 201271.
16. AWMF 2022. S2k-Leitlinie Synovitis bei Hämophilie. https://gth-online.org/wp-content/uploads/2020/08/086-005l_S2k_Synovitis-bei-Haemophilie_2019-07.pdf.
17. Kerr, R. 2003. Imaging of musculoskeletal complications of hemophilia. *Semin Musculoskelet Radiol,* 7**,** 127-36.
18. Castaman, G. & Matino, D. 2019. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica,* 104**,** 1702-9.
19. Shapiro, A. D., Ragni, M. V., Valentino, L. A., Key, N. S., Josephson, N. C., Powell, J. S., Cheng, G., Thompson, A. R., Goyal, J., Tubridy, K. L., Peters, R. T., Dumont, J. A., Euwart, D., Li, L., Hallen, B., Gozzi, P., Bitonti, A. J., Jiang, H., Luk, A. & Pierce, G. F. 2012. Recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) demonstrates safety and prolonged activity in a phase 1/2a study in hemophilia B patients. *Blood,* 119**,** 666-72.
20. Shen, G., Gao, M., Cao, Q. & Li, W. 2022. The Molecular Basis of FIX Deficiency in Hemophilia B. *Int J Mol Sci,* 23.
21. Goodeve, A. C. 2015. Hemophilia B: molecular pathogenesis and mutation analysis. *J Thromb Haemost,* 13**,** 1184-95.
22. Mannucci, P. M. & Franchini, M. 2014. Emerging drugs for hemophilia B. *Expert Opin Emerg Drugs,* 19**,** 407-14.
23. Belvini, D., Salviato, R., Radossi, P., Pierobon, F., Mori, P., Castaldo, G., Tagariello, G. & Group, A. H. S. 2005. Molecular genotyping of the Italian cohort of patients with hemophilia B. *Haematologica,* 90**,** 635-42.
24. Santagostino, E., Mancuso, M. E., Tripodi, A., Chantarangkul, V., Clerici, M., Garagiola, I. & Mannucci, P. M. 2010. Severe hemophilia with mild bleeding phenotype: molecular characterization and global coagulation profile. *J Thromb Haemost,* 8**,** 737-43.
25. Kizilocak, H. & Young, G. 2019. Diagnosis and treatment of hemophilia. *Clin Adv Hematol Oncol,* 17**,** 344-51.
26. National Hemophilia Foundation (NFH) 2022. MASAC Document 273 - Recommendations on Genotyping for Persons with Hemophilia. https://www.hemophilia.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents/masac-document-273-recommendations-on-genotyping-for-persons-with-hemophilia.
27. Müller, J., Miesbach, W., Pruller, F., Siegemund, T., Scholz, U., Sachs, U. J., Standing Commission Labor of the Society of, T. & Haemostasis, R. 2022. An Update on Laboratory Diagnostics in Haemophilia A and B. *Hamostaseologie,* 42**,** 248-60.

28. Adcock, D. M., Strandberg, K., Shima, M. & Marlar, R. A. 2018. Advantages, disadvantages and optimization of one-stage and chromogenic factor activity assays in haemophilia A and B. *Int J Lab Hematol,* 40**,** 621-9.
29. Castaman, G. 2018. The benefits of prophylaxis in patients with hemophilia B. *Expert Rev Hematol,* 11**,** 673-83.
30. Thornburg, C. D. 2021. Etranacogene dezaparvovec for hemophilia B gene therapy.
31. Torres-Ortuno, A. 2019. Adherence to prophylactic treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis,* 30**,** S19-S21.
32. Shah, J., Kim, H., Sivamurthy, K., Monahan, P. E. & Fries, M. 2022. Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparvovec gene therapy in the treatment of hemophilia B. *Curr Med Res Opin***,** 1-11.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Expertengespräch, Sitzung der Arbeitsgruppe „ATMP QS“ des Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Gentherapien bei Hämophilie.
34. Österreichische Hämophiliegesellschaft (ÖHG) 2016. Ergebnisse Hämophilie-Umfrage. Was erwarten Sie sich von Blutgerinnngspräparaten mit verlängerter Halbwertszeit?
35. Lambert, T., Benson, G., Dolan, G., Hermans, C., Jimenez-Yuste, V., Ljung, R., Morfini, M., Zupancic-Salek, S. & Santagostino, E. 2018. Practical aspects of extended half-life products for the treatment of haemophilia. *Ther Adv Hematol,* 9**,** 295-308.
36. Okaygoun, D., Oliveira, D. D., Soman, S. & Williams, R. 2021. Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms. *J Biomed Sci,* 28**,** 64.
37. Grifols 2021. Fachinformation AlphaNine 500/1000 Trockensubstanz und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
38. Biotest 2017. Fachinformation Haemonine 500/1000 Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
39. Takeda 2021. Fachinformation IMMUNINE 600 I.E./1200 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.
40. CSL Behring GmbH 2018. Fachinformation Berinin P 600/1200, 600 I. E./1200 I. E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.
41. CSL Behring GmbH 2019. Fachinformation Mononine 500/1000 I.E., Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.
42. Octapharma 2020. Fachinformation OCTANINE F 500/1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
43. Pfizer 2020. Fachinformation BeneFIX 250/500/1000/1500/2000/3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
44. Takeda 2019. Fachinformation RIXUBIS 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
45. Novo Nordisk 2017. Fachinformation Refixia 500/1000/2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
46. Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) 2021. Fachinformation ALPROLIX 250/500/1000/2000/3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
47. CSL Behring GmbH 2021. Fachinformation IDELVION 250 I.E./500 I.E./1000 I.E./2000 I.E./3500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

48. Collins, P. W., Young, G., Knobe, K., Karim, F. A., Angchaisuksiri, P., Banner, C., Gursel, T., Mahlangu, J., Matsushita, T., Mauser-Bunschoten, E. P., Oldenburg, J., Walsh, C. E., Negrier, C. & paradigm, I. 2014. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood,* 124**,** 3880-6.
49. Powell, J. S., Pasi, K. J., Ragni, M. V., Ozelo, M. C., Valentino, L. A., Mahlangu, J. N., Josephson, N. C., Perry, D., Manco-Johnson, M. J., Apte, S., Baker, R. I., Chan, G. C., Novitzky, N., Wong, R. S., Krassova, S., Allen, G., Jiang, H., Innes, A., Li, S., Cristiano, L. M., Goyal, J., Sommer, J. M., Dumont, J. A., Nugent, K., Vigliani, G., Brennan, A., Luk, A., Pierce, G. F. & Investigators, B. L. 2013. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med,* 369**,** 2313-23.
50. Santagostino, E., Martinowitz, U., Lissitchkov, T., Pan-Petesch, B., Hanabusa, H., Oldenburg, J., Boggio, L., Negrier, C., Pabinger, I., von Depka Prondzinski, M., Altisent, C., Castaman, G., Yamamoto, K., Alvarez-Roman, M. T., Voigt, C., Blackman, N., Jacobs, I. & Group, P.-F. I. S. 2016. Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood,* 127**,** 1761-9.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Albutrepenonacog alfa (D-734).
52. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) & Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2018. Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Nonacog beta pegol.
53. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) & Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2022. Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.v.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6, 2022-B-021.
54. Thornburg, C. D. & Duncan, N. A. 2017. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence,* 11**,** 1677-86.
55. Soucie, J. M., Monahan, P. E., Kulkarni, R., Konkle, B. A., Mazepa, M. A. & Network, U. S. H. T. C. 2018. The frequency of joint hemorrhages and procedures in nonsevere hemophilia A vs B. *Blood Adv,* 2**,** 2136-44.
56. Bukkems, L., Versloot, O., Cnossen, M., Jonsson, S., Karlsson, M., Mathot, R. A. & Fischer, K. 2022. Association between sports participation, factor VIII levels and bleeding in hemophilia A. *Thromb Haemost*.
57. Male, C., Andersson, N. G., Rafowicz, A., Liesner, R., Kurnik, K., Fischer, K., Platokouki, H., Santagostino, E., Chambost, H., Nolan, B., Konigs, C., Kenet, G., Ljung, R. & Van den Berg, M. 2021. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica,* 106**,** 123-9.
58. Hermans, C. & Dolan, G. 2020. Pharmacokinetics in routine haemophilia clinical practice: rationale and modalities-a practical review. *Ther Adv Hematol,* 11**,** 2040620720966888.
59. Hassan, S., Monahan, R. C., Mauser-Bunschoten, E. P., van Vulpen, L. F. D., Eikenboom, J., Beckers, E. A. M., Hooimeijer, L., Ypma, P. F., Nieuwenhuizen, L., Coppens, M., Schols, S. E. M., Leebeek, F. W. G., Smit, C., Driessens, M. H., le Cessie, S., van Balen, E. C., Rosendaal, F. R., van der Bom, J. G. & Gouw, S. C. 2021.

Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001-2018. *J Thromb Haemost,* 19**,** 645-53.
60. Gringeri, A., Ewenstein, B. & Reininger, A. 2014. The burden of bleeding in haemophilia: is one bleed too many? *Haemophilia,* 20**,** 459-63.
61. van Vulpen, L. F., van Meegeren, M. E., Roosendaal, G., Jansen, N. W., van Laar, J. M., Schutgens, R. E., Mastbergen, S. C. & Lafeber, F. P. 2015. Biochemical markers of joint tissue damage increase shortly after a joint bleed; an explorative human and canine in vivo study. *Osteoarthritis Cartilage,* 23**,** 63-9.
62. Gater, A., Thomson, T. A. & Strandberg-Larsen, M. 2011. Haemophilia B: impact on patients and economic burden of disease. *Thromb Haemost,* 106**,** 398-404.
63. Fenelon, C., Murphy, E. P., Fahey, E. J., Murphy, R. P., O'Connell, N. M. & Queally, J. M. 2022. Total Knee Arthroplasty in Hemophilia: Survivorship and Outcomes-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty,* 37**,** 581-92 e1.
64. Krishnan, S., Vietri, J., Furlan, R. & Duncan, N. 2015. Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. *Haemophilia,* 21**,** 64-70.
65. Zappa, S., McDaniel, M., Marandola, J. & Allen, G. 2012. Treatment trends for haemophilia A and haemophilia B in the United States: results from the 2010 practice patterns survey. *Haemophilia,* 18**,** e140-53.
66. Miesbach, W. & Kalnins, W. 2016. Adherence to prophylactic treatment in patients with haemophilia in Germany. *Haemophilia,* 22**,** e367-74.
67. Burke, T., Asghar, S., O'Hara, J., Chuang, M., Sawyer, E. K. & Li, N. 2021. Clinical, humanistic, and economic burden of severe haemophilia B in adults receiving factor IX prophylaxis: findings from the CHESS II real-world burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis,* 16**,** 521.
68. Kodra, Y., Cavazza, M., Schieppati, A., De Santis, M., Armeni, P., Arcieri, R., Calizzani, G., Fattore, G., Manzoli, L., Mantovani, L. & Taruscio, D. 2014. The social burden and quality of life of patients with haemophilia in Italy. *Blood Transfus,* 12 Suppl 3**,** s567-75.
69. Witkop, M. L., McLaughlin, J. M., Anderson, T. L., Munn, J. E., Lambing, A. & Tortella, B. 2016. Predictors of non-adherence to prescribed prophylactic clotting-factor treatment regimens among adolescent and young adults with a bleeding disorder. *Haemophilia,* 22**,** e245-50.
70. Pipe S. W. *et al.* 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.

74. Pipe S. W. et al. 2021. 52 Week Efficacy and Safety of Etranacogene Dezaparvovec in Adults with Severe or Moderate-Severe Hemophilia B: Data from the Phase 3 HOPE-B Gene Therapy Trial
75. Wang, D., Tai, P. W. L. & Gao, G. 2019. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nat Rev Drug Discov,* 18**,** 358-78.
76. Zincarelli, C., Soltys, S., Rengo, G. & Rabinowitz, J. E. 2008. Analysis of AAV serotypes 1-9 mediated gene expression and tropism in mice after systemic injection. *Mol Ther,* 16**,** 1073-80.
77. European Medicines Agency (EMA) 2017. Scientific Advice, AAV5-hFIXco-Padua, AMT-061.
78. Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) 2021. Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung Adeno-assoziierter Viren aus Primaten und davon abgeleiteter Vektoren.
79. CSL Behring GmbH 2023. Modul 4A - Hemgenix.
80. 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.
81. Miesbach, W., Meijer, K., Coppens, M., Kampmann, P., Klamroth, R., Schutgens, R., Castaman, G., Sawyer, E. K. & Leebeek, F. W. G. 2021 Five Year Data Confirms Stable FIX Expression and SustainedReductions in Bleeding and Factor IX Use Following AMT-060 GeneTherapy in Adults with Severe or Moderate-severe Hemophilia B.
82. Leebeek, F. W. G., Meijer, K., Coppens, M., Kampmann, P., Klamroth, R., Schutgens, R., Castaman, G., Seifried, E., Schwaeble, J., Bönig, H., Sawyer, E. K. & Miesbach, W. A. 2020. AMT-060 Gene Therapy in Adults with Severe or Moderate-Severe Hemophilia B Confirm Stable FIX Expression and Durable Reductions in Bleeding and Factor IX Consumption for up to 5 Years.
83. Gomez, E., Giermasz, A., Castaman, G., Key, N. S., Lattimore, S. U., Leebeek, F. W., Miesbach, W., Recht, M., von Drygalski, A., Sawyer, E. K. & Pipe, S. W. 2021. Etranacogene Dezaparvovec (AAV5-Padua hFIX Variant, AMT-061),an Enhanced Vector for Gene Transfer in Adults with Severe orModerate-severe Hemophilia B: 2.5 Year Data from a Phase 2b Trial.
84. Von Drygalski, A., Giermasz, A., Castaman, G., Key, N. S., Lattimore, S., Leebeek, F. W. G., Miesbach, W., Recht, M., Long, A., Gut, R., Sawyer, E. K. & Pipe, S. W. 2019. Etranacogene dezaparvovec (AMT-061 phase 2b): normal/near normal FIX activity and bleed cessation in hemophilia B. *Blood Adv,* 3**,** 3241-7.
85. Nathwani, A. C., Reiss, U. M., Tuddenham, E. G., Rosales, C., Chowdary, P., McIntosh, J., Della Peruta, M., Lheriteau, E., Patel, N., Raj, D., Riddell, A., Pie, J., Rangarajan, S., Bevan, D., Recht, M., Shen, Y. M., Halka, K. G., Basner-Tschakarjan, E., Mingozzi, F., High, K. A., Allay, J., Kay, M. A., Ng, C. Y., Zhou, J., Cancio, M., Morton, C. L., Gray, J. T., Srivastava, D., Nienhuis, A. W. & Davidoff, A. M. 2014. Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med,* 371**,** 1994-2004.
86. Nathwani, A. C., Tuddenham, E. G., Rangarajan, S., Rosales, C., McIntosh, J., Linch, D. C., Chowdary, P., Riddell, A., Pie, A. J., Harrington, C., O'Beirne, J., Smith, K., Pasi, J., Glader, B., Rustagi, P., Ng, C. Y., Kay, M. A., Zhou, J., Spence, Y., Morton, C. L., Allay, J., Coleman, J., Sleep, S., Cunningham, J. M., Srivastava, D., Basner-Tschakarjan, E., Mingozzi, F., High, K. A., Gray, J. T., Reiss, U. M., Nienhuis, A. W.

& Davidoff, A. M. 2011. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med,* 365**,** 2357-65.
87. Nathwani, A. C. & Tuddenham, E. G. D. 2020. Haemophilia, the journey in search of a cure. 1960-2020. *Br J Haematol,* 191**,** 573-8.
88. Nathwani, A. C. 2019. Gene therapy for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program,* 2019**,** 1-8.
89. Nathwani, A. C., Reiss, U., Tuddenham, E., Chowdary, P., McIntosh, J., Riddell, A., Pie, J., Mahlangu, J. N., Recht, M., Shen, Y. M., Halka, K. G., Meagher, M. M., Nienhuis, A. W., Davidoff, A. M., 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.
90. Shah, J. 2022. CSL222_Durability_Updated_60years.
91. Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2022. Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value.
92. Lange, A. M., Altynova, E. S., Nguyen, G. N. & Sabatino, D. E. 2016. Overexpression of factor VIII after AAV delivery is transiently associated with cellular stress in hemophilia A mice. *Mol Ther Methods Clin Dev,* 3**,** 16064.
93. Zolotukhin, I., Markusic, D. M., Palaschak, B., Hoffman, B. E., Srikanthan, M. A. & Herzog, R. W. 2016. Potential for cellular stress response to hepatic factor VIII expression from AAV vector. *Mol Ther Methods Clin Dev,* 3**,** 16063.
94. Hayakawa, M., Sakata, A., Hayakawa, H., Matsumoto, H., Hiramoto, T., Kashiwakura, Y., Baatartsogt, N., Fukushima, N., Sakata, Y., Suzuki-Inoue, K. & Ohmori, T. 2021. Characterization and visualization of murine coagulation factor VIII-producing cells in vivo. *Sci Rep,* 11**,** 14824.
95. Kaczmarek, R. 2022. Gene therapy - are we ready now? *Haemophilia,* 28 Suppl 4**,** 35-43.
96. Pasi, K. J., Laffan, M., Rangarajan, S., Robinson, T. M., Mitchell, N., Lester, W., Symington, E., Madan, B., Yang, X., Kim, B., Pierce, G. F. & Wong, W. Y. 2021. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe haemophilia A. *Haemophilia,* 27**,** 947-56.
97. Rangarajan, S., Walsh, L., Lester, W., Perry, D., Madan, B., Laffan, M., Yu, H., Vettermann, C., Pierce, G. F., Wong, W. Y. & Pasi, K. J. 2017. AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med,* 377**,** 2519-30.
98. 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, anAAV5-hFVIII-SQ gene therapy for severe hemophilia A.
99. Miesbach, W., Klamroth, R., Oldenburg, J. & Tiede, A. 2022. Gentherapie der Hämophilie – Chancen und Risiken. Deutsches Ärzteblatt.
100. Pipe S. W. et al. 2022. Adults with Severe or Moderately Severe Hemophilia B Receiving Etranacogene Dezaparvovec in the HOPE-B Phase 3 Clinical Trial Continue to Experience a Stable Increase in Mean Factor IX Activity Levels and Durable Hemostatic Protection after 24 Months' Follow-up.
101. European Medicines Agency (EMA) 2018. Public summary of opinion on orphan designation Recombinant adeno-associated viral vector containing a codon-optimized Padua derivative of human coagulation factor IX cDNA for the treatment of haemophilia B.

102. European Medicines Agency (EMA) 2023. Orphan Maintenance Assessment Report - Hemgenix (etranacogene dezaparvovec). Treatment of haemophilia B. EU/3/18/1999. Sponsor: CSL Behring GmbH.
103. World Bleeding Disorders Registry (WBDR) 2021. 2021 data report. https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2245.pdf?_ga=2.66281070.1393873051.1666074559-698520826.1666074559&_gl=1*yw82fw*_ga*Njk4NTIwODI2LjE2NjYwNzQ1NTk.*_ga_7974KH9LH5*MTY2NjA3NDU1OC4xLjEuMTY2NjA3NDU3NS4wLjAuMA..
104. Iorio, A., Stonebraker, J. S., Chambost, H., Makris, M., Coffin, D., Herr, C. & Germini, F. 2019. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males. *Annals of Internal Medicine,* 171**,** 540-6.
105. World Federation of Hemophilia (WFH) 2021. Report on the Annual Global Survey 2020.
106. CSL Behring GmbH 2023. Fachinformation Hemgenix 1 x 10^{13} Genomkopien/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2023.
107. Miesbach, W. L., F.W.G.; Recht, M.; Key, N.S.; Lattimore, S.; Castaman, G.; Coppens, M.; Cooper, D.; Slawka, S.; Verweij, S.; Gut, R.; Dolmetsch, R.; Li, Y.; Monahan, P.E.; Pipe, S.W. 2022. Final analysis from the pivotal phase 3 HOPE-B gene therapy trial: Stable steady-state efficacy and safety of etranacogene dezaparvovec in adults with severe or moderately severe hemophilia B.
108. CSL Behring GmbH 2023. Berechnung der Prävalenz und Inzidenz von Patienten im relevanten Anwendungsgebiet.
109. Haschberger, B., Hesse, J., Heiden, M., Seitz, R. & Schramm, W. 2009. [DHR--ready for take-off]. *Hamostaseologie,* 29 Suppl 1**,** S19-21.
110. Haschberger, B., Hesse, J., Heiden, M., Seitz, R. & Schramm, W. 2010. [Documentation of haemophilia treatment supported by the German Hemophilia Registry]. *Hamostaseologie,* 30 Suppl 1**,** S62-4.
111. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) 2022. DHR - Aktuelles. https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html.
112. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2020. Bevölkerung Deutschland - Bevölkerung: Bundesländer, Stichtag, Geschlecht, Altersjahre (Stand 31.12.2020).
113. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. 12421-0002: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre - Verfügbarer Zeitraum: 31.12.2019 - 31.12.2060. https://www-genesis.destatis.de/genesis/online#astructure.
114. Deutsches Hämophilieregister (DHR) 2021. Jahresbericht 2019.
115. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) 2021. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2020 (Stand: 24.03.2021).

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)	Erwachsene Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	Eine Einzeldosis von 2 x 10^{13} gc/kg Körpergewicht entsprechend 2 ml/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion nach Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung	Jahr 1 = 1; ab Jahr 2 = 0	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	---	---	---	---
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; gc: Gene copies (Genomkopien)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zu bewertende Arzneimittel EtranaDez ist zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit Orphan Drug-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig, weshalb im Folgenden ausschließlich Angaben für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt sind [1].

EtranaDez ist zugelassen zur Behandlung von schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte.

Die Angaben zum Behandlungsmodus wurden der Fachinformation von EtranaDez entnommen. EtranaDez ist nur zur intravenösen Anwendung geeignet. Es wird als intravenöse Einzeldosisinfusion nach Verdünnung der erforderlichen Dosis mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung verabreicht. Der Wirkungseintritt der EtranaDez-Behandlung kann innerhalb weniger Wochen nach der Verabreichung auftreten. Daher kann in den ersten

Wochen nach der Infusion eine hämostatische Unterstützung mit exogenem humanem FIX erforderlich sein, um eine ausreichende FIX-Abdeckung für die ersten Tage nach der Behandlung zu gewährleisten. Eine Überwachung der FIX-Aktivität (z. B. wöchentlich für 3 Monate) wird nach der Verabreichung empfohlen, um das Ansprechen des Patienten auf EtranaDez zu verfolgen. Gemäß Fachinformation kann EtranaDez nur einmal verabreicht werden. Somit ergibt sich auf Grundlage der Anwendungsempfehlung, dass nach der einmaligen Verabreichung von EtranaDez keine weiteren Behandlungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Patienten durchgeführt werden [2].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)	Erwachsene Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	Eine Einzeldosis von 2 x 10^{13} gc/kg Körpergewicht entsprechend 2 ml/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion nach Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung	Jahr 1 = 1; ab Jahr 2 = 0
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend	---	---	---
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; gc: Gene copies (Genomkopien)			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)	Erwachsene Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	Jahr 1 = 1; ab Jahr 2 = 0	2 x 10^{13} gc/kg Körpergewicht entsprechend 2 ml/kg Körpergewicht	Jahr 1 = 2 x 10^{13} gc/kg Körpergewicht entsprechend 2 ml/kg Körpergewicht, ab Jahr 2 = 0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	---	---	---	---
AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; gc: Gene copies (Genomkopien)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Es handelt sich um eine Einmalgabe, somit ist der Jahresverbrauch pro Patient identisch zum Verbrauch pro Gabe. Die empfohlene Dosis gemäß Fachinformation lautet 2 x 10^{13} gc/kg Körpergewicht entsprechend 2 ml/kg Körpergewicht [2].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)	-,- (siehe Begründung)	-,- (siehe Begründung)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend	---	---

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

EtranaDez wird als Klinikpackung nur an Krankenhaus- bzw. krankenhausversorgende Apotheken abgegeben und unterliegt somit nicht der Arzneimittelpreisverordnung. Vor diesem Hintergrund ist EtranaDez in der Lauer-Taxe gelistet, es wird jedoch kein (Einmal-)Preis ausgewiesen. Dies stünde nicht im Einklang mit dem von CSL Behring vorgeschlagenen, neuen Erstattungsmodell für Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs), die eine bestehende Dauertherapie ersetzen.

CSL Behring schlägt für EtranaDez ein adaptives, jährliches, leistungsbezogenes Zahlungsmodell für das deutsche Gesundheitssystem vor. Im Gegensatz zu bisherigen Modellen, die eine Einmalzahlung vorsehen, sollen stattdessen jährliche Zahlungen bei fortwährendem Therapieerfolg geleistet werden, die sich an die Preisentwicklung der bisherigen Therapien anpassen. Das entspricht prinzipiell den Zahlungsmodalitäten der Dauertherapie bei chronischen Erkrankungen wie der Hämophilie B. Hier erfolgt jedoch die Zahlung der Therapiekosten jährlich ein Leben lang. Bei Therapieversagen oder beim Erreichen eines zu vereinbarenden maximalen Zahlungszeitraums erfolgen keine weiteren Zahlungen durch die Kostenträger an den pharmazeutischen Unternehmer. Dadurch wird zum einen das Risiko einer ungerechtfertigten Zahlung im Falle eines Therapieversagens vermieden, zum anderen aber auch gewährleistet, dass sich der Erstattungsbetrag an sinkende Kosten der bisherigen Dauertherapie anpasst und damit das Risiko einer unwirtschaftlichen Erstattung ausgeschlossen wird. Die Zahlung ist an den patientenindividuellen Therapieerfolg gekoppelt.

Dadurch würden die Krankenkassen nicht mit höheren jährlichen Kosten belastet werden als für die bisherige Dauertherapie.

Die Höhe der Jahrestherapiekosten für die Gentherapie würde sich somit an den durchschnittlichen Jahrestherapiekosten der bisherigen Dauertherapie, unter Berücksichtigung des Zusatznutzens der Gentherapie orientieren.

Um Preistransparenz zu gewährleisten, erfolgt gegenüber den Kostenträgern eine Offenlegung des Betrags für das erste Jahr, der bis zu einer abschließenden Vereinbarung des Erstattungsbetrags mit dem GKV-Spitzenverband gilt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)	Erwachsene Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in	**Vor der Anwendung (nur in Jahr 1 der Behandlung)**		
		Hemmkörperbestim-mung (EBM 32227)	1	1
		Test auf AAV5-Antikörper (EBM nicht zutreffend [1])	1	1
		Sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe und/oder des	1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
	ihrer Vorgeschichte	Retroperitoneums oder dessen Organe einschl. der Nieren mittels B-Mode-Verfahren (EBM 33042)		
		Bestimmung von GPT (= ALT) (EBM 32070)	2	2
		Bestimmung von GOT (= AST) (EBM 32069)	1	1
		Bestimmung der alkalischen Phosphatase (EBM 32068)	1	1
		Bestimmung der Creatinkinase (EBM 32074)	1	1
		Bestimmung von Bilirubin gesamt (EBM 32058)	1	1
		Leukozytenzählung (EBM 32036)	1	1
		Durchführung der Behandlung		
		Infusion (EBM 02100)	1	1
		Nach der Anwendung		
		Quantitative Bestimmung von Faktor IX (EBM 32218)	Jahr 1: 15 Jahr 2: Mind. 2 Ab Jahr 2: Mind. 1	Jahr 1: 15 Jahr 2: Mind. 2 Ab Jahr 2: Mind. 1
		Bestimmung von GPT (= ALT) (EBM 32070)	Jahr 1: 15 Jahr 2: Mind. 2 Ab Jahr 2: Mind. 1	Jahr 1: 15 Jahr 2: Mind. 2 Ab Jahr 2: Mind. 1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
		Bestimmung von GOT (= AST) (EBM 32069)	Jahr 1: 15 Jahr 2: Mind. 2 Ab Jahr 2: Mind. 1	Jahr 1: 15 Jahr 2: Mind. 2 Ab Jahr 2: Mind. 1
		Bestimmung der Creatinkinase (EBM 32074)	Jahr 1: 15 Jahr 2: Mind. 2 Ab Jahr 2: Mind. 1	Jahr 1: 15 Jahr 2: Mind. 2 Ab Jahr 2: Mind. 1
		Sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe und/oder des Retroperitoneums oder dessen Organe einschl. der Nieren mittels B-Mode-Verfahren (EBM 33042)	Jahr 1: Bereits vor der Anwendung von EtranaDez erforderlich; fällt daher in Jahr 1 nicht separat an Ab Jahr 2: 1	Jahr 1: Bereits vor der Anwendung von EtranaDez erforderlich; fällt daher in Jahr 1 nicht separat an Ab Jahr 2: 1
		Bestimmung des AFP (EBM 32350)	Ab Jahr 1: 1	Ab Jahr 1: 1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	---	---	---	---

[1] Die Testung auf AAV5-Antikörper erfolgt mittels *in-vitro*-Neutralisationstest und wird zentral durch den Laboranbieter Precision for Medicine Inc., Maryland, USA durchgeführt. Die Kosten für den Test trägt der pharmazeutische Unternehmer CSL Behring, d. h. die Durchführung erfolgt nicht zu Lasten der GKV. Der Test wird hier nur der Vollständigkeit halber aufgeführt.

AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; AFP: Alpha-Fetoprotein, ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Vor der Anwendung von EtranaDez müssen die Patienten hinsichtlich ihrer Eignung für die Therapie überprüft werden. Hierfür sind gemäß Fachinformation folgende Untersuchungen zwingend erforderlich [2]:

- Hemmkörperbestimmung: Nur Patienten, die keine Faktor IX Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte aufweisen, dürfen gemäß der zugelassenen Indikation mit EtranaDez behandelt werden. Zu diesem Zweck erfolgt eine Hemmkörperbestimmung (Einheitlicher Bewertungsmaßstab [EBM] 32227).

- Test auf AAV5-Antikörper: Vor der Behandlung mit EtranaDez ist eine Bestimmung des AAV5-Antikörpertiters durchzuführen. Die Kosten für diesen Test trägt der pharmazeutische Unternehmer CSL Behring, daher entfällt hier die Angabe einer EBM-Ziffer.

- Bewertung der Lebergesundheit: Da die Behandlung mit EtranaDez bei Patienten mit akuten oder nicht behandelten chronischen hepatischen Infektionen oder bei Patienten mit bekannter fortgeschrittener Leberfibrose oder -zirrhose kontraindiziert ist und EtranaDez mit einem Anstieg der Lebertransaminasen assoziiert sein kann, ist hier insgesamt eine Bewertung der Lebergesundheit erforderlich. Zu diesem Zweck werden die Lebertransaminasen erhoben sowie eine Ultraschalluntersuchung der Leber einschließlich elastographischer Bewertung durchgeführt. Neben ALT werden auch AST, alkalische Phosphatase (ALP) und Gesamtbilirubin dezidiert in der Fachinformation aufgeführt. Hinsichtlich des ALT-Spiegels sind hier Ergebnisse, die nicht länger als 3 Monate vor der Behandlung mit EtranaDez erhoben wurden, sowie mindestens eine Wiederholung der Messung unmittelbar vor der Behandlung mit EtranaDez heranzuziehen. Die Ultraschalluntersuchung der Leber einschließlich elastographischer Bewertung sollte nicht länger als 6 Monate vor der Behandlung von EtranaDez erfolgt sein. Insgesamt sind folgende Untersuchungen vorgesehen: sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe (EBM 33042), Bestimmung von Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) (EBM 32070), Bestimmung von Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) (EBM 32069), Bestimmung der ALP (EBM 32068), Bestimmung von Bilirubin gesamt (EBM 32058).

- Ausschluss aktiver Infektionen: Es besteht eine Kontraindikation für die Anwendung bei Patienten mit aktiven Infektionen (akute oder chronische unbehandelte Infektionen). Neben einer allgemeinen körperlichen Untersuchung, die hier nicht separat als Leistung der GKV aufgeführt wird, da sie im Rahmen der normalen hausärztlichen Pauschale abgerechnet werden kann, kommt hier die quantitative Bestimmung der Leukozytenzahl (EBM 32036) regelhaft in Betracht. Bei entsprechender Anamnese könnte außerdem eine weitere Abklärung bezüglich chronischer oder akuter Infektionen nötig werden.

Die Behandlung mit EtranaDez erfolgt in Form einer intravenösen Infusion [2]. Die hierfür relevante EBM-Ziffer ist die 02100.

Für die Überwachung der Patienten nach der Behandlung mit EtranaDez sieht die Fachinformation folgendes spezifische Schema für die Überwachung der FIX-Aktivität sowie von ALT, AST und CK vor (EBM 32218, 32070, 32069, 32074) [2]:

- Innerhalb der ersten 3 Monate nach der Anwendung: wöchentlich
- Monat 4 bis 12 (Jahr 1) nach der Anwendung: alle 3 Monate
- Jahr 2 nach der Anwendung: alle 6 Monate (bei Patienten mit einer FIX-Aktivität ≤ 5 I.E./dl sollten häufigere Untersuchungen in Erwägung gezogen werden)
- Ab Jahr 3 nach der Anwendung: alle 12 Monate (bei Patienten mit einer FIX-Aktivität ≤ 5 I.E./dl sollten häufigere Untersuchungen in Erwägung gezogen werden)

Außerdem wird bei Patienten mit bestehenden Risikofaktoren für Leberzellkarzinome (wie z. B. Leberfibrose, Hepatitis B oder C, nicht-alkoholbedingte Fettleber) für mindestens 5 Jahre nach der Anwendung von EtranaDez eine regelmäßige (z. B. jährlich) Ultraschalluntersuchung der Leber (EBM 33042) sowie eine Bestimmung des Alpha-Fetoproteins (AFP) (EBM 32350) empfohlen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Hemmkörperbestimmung (EBM 32227)	20,70 €
Test auf AAV5-Antikörper (EBM nicht zutreffend [1])	Nicht zutreffend [1]
Sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe und/oder des Retroperitoneums oder dessen Organe einschl. der Nieren mittels B-Mode-Verfahren (EBM 33042)	16,11 €
Bestimmung von GPT (= ALT) (EBM 32070)	0,25 €
Bestimmung von GOT (= AST) (EBM 32069)	0,25 €
Bestimmung der alkalischen Phosphatase (EBM 32068)	0,25 €
Bestimmung der Creatinkinase (EBM 32074)	0,25 €
Bestimmung von Bilirubin gesamt (EBM 32058)	0,25 €
Leukozytenzählung (EBM 32036)	0,25 €
Infusion (EBM 02100)	7,55 €
Quantitative Bestimmung von Faktor IX (EBM 32218)	24,10 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bestimmung des AFP (EBM 32350)	6,40 €

[1] Die Testung auf AAV5-Antikörper erfolgt mittels *in-vitro*-Neutralisationstest und wird zentral durch den Laboranbieter Precision for Medicine Inc., Maryland, USA durchgeführt. Die Kosten für den Test trägt der pharmazeutische Unternehmer CSL Behring, d. h. die Durchführung erfolgt nicht zu Lasten der GKV. Der Test wird hier nur der Vollständigkeit halber aufgeführt.

AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; AFP: Alpha-Fetoprotein; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Grundlage für die Bestimmung der zu Lasten der GKV zusätzlich anfallenden Kosten bildet die Fachinformation von EtranaDez [2]. Für alle regelhaft vor bzw. im Rahmen der Anwendung sowie der Nachsorge nach der Anwendung anfallenden Kosten wurden die entsprechenden EBM-Ziffern und die damit aussoziierten Kosten basierend auf dem EBM-Katalog (Stand 4. Quartal 2022) dargestellt [3].

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)	Erwachsene Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	Hemmkörperbestimmung (EBM 32227)	Jahr 1: 20,70 €
		Test auf AAV5-Antikörper (EBM nicht zutreffend [1])	Nicht zutreffend [1]
		Sonographische Untersuchung des Abdomens oder dessen Organe und/oder des Retroperitoneums oder dessen Organe einschl. der Nieren mittels B-Mode-Verfahren (EBM 33042)	Ab Jahr 1: 16,11 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
		Bestimmung von GPT (= ALT) (EBM 32070)	Jahr 1: 4,25 € Jahr 2: mind. 0,50 € Ab Jahr 2: mind. 0,25 €
		Bestimmung von GOT (= AST) (EBM 32069)	Jahr 1: 4,00 € Jahr 2: mind. 0,50 € Ab Jahr 2: mind. 0,25 €
		Bestimmung der alkalischen Phosphatase (EBM 32068)	Jahr 1: 0,25 €
		Bestimmung der Creatinkinase (EBM 32074)	Jahr 1: 4,00 € Jahr 2: mind. 0,50 € Ab Jahr 2: mind. 0,25 €
		Bestimmung von Bilirubin gesamt (EBM 32058)	Jahr 1: 0,25 €
		Leukozytenzählung (EBM 32036)	Jahr 1: 0,25 €
		Infusion (EBM 02100)	Jahr 1: 7,55 €
		Quantitative Bestimmung von Faktor IX (EBM 32218)	Jahr 1: 361,50 € Jahr 2: mind. 48,20 € Ab Jahr 2: mind. 24,10 €
		Bestimmung des AFP (EBM 32350)	Ab Jahr 1: 6,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend	---	---	---

[1] Die Testung auf AAV5-Antikörper erfolgt mittels *in-vitro*-Neutralisationstest und wird zentral durch den Laboranbieter Precision for Medicine Inc., Maryland, USA durchgeführt. Die Kosten für den Test trägt der pharmazeutische Unternehmer CSL Behring, d. h. die Durchführung erfolgt nicht zu Lasten der GKV. Der Test wird hier nur der Vollständigkeit halber aufgeführt.

AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; AFP: Alpha-Fetoprotein; ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in € [1]**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahrestherapi ekosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Etranacogen dezaparvovec (Hemgenix®) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)	Erwachsene Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in ihrer Vorgeschichte	Die Ergänzung von Angaben zu den Kosten des Arzneimittels wird im Rahmen der finalen Dossiereinrei-chung erfolgen.	Jahr 1: 425,26 € Jahr 2: mind. 66,21 € Ab Jahr 2: mind. 40,96 €	0 €	Die Höhe der Jahrestherapie kosten orientiert sich an den durchschnitt-lichen Jahrestherapie kosten der bisherigen Dauertherapie, unter Berücksichti-gung des Zusatznutzens
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---

[1] Die empfohlene Dosis beträgt 2 x 10^{13} gc/kg Körpergewicht (entspricht 2 ml/kg Körpergewicht). In der pivotalen Studie HOPE-B betrug das durchschnittliche Körpergewicht der Sicherheitspopulation 85,0 kg.

AAV5: Adeno-assoziiertes Virus, Serotyp 5; gc: Gene copies (Genomkopien); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der phänotypischen Ausprägung der mittelschweren bis schweren Hämophilie B ist davon auszugehen, dass derzeit alle vom Anwendungsgebiet von EtranaDez umfassten Patienten eine dauerhafte und kontinuierliche Langzeit-Prophylaxe mit SHL- oder EHL-Präparaten erhalten. Wie hoch der Anteil an Patienten ist, die sich für eine Gentherapie mit EtranaDez entscheiden, kann derzeit nicht belastbar abgeschätzt werden. Hier spielt die Patientenpräferenz eine wesentliche und schwer zu kalkulierende Rolle und nicht zuletzt sind für die behandelnden Ärzte auch ggf. durch rechtliche Rahmenbedingungen wie z. B. in Form der Qualitätssicherungsrichtlinie für ATMPs entstehende Vorgaben für die tatsächliche Anwendung in der klinischen Praxis von Relevanz. Daher wird auf eine rechnerische Abschätzung des Versorgungsanteils verzichtet.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend, da keine rechnerische Abschätzung des Versorgungsanteils erfolgt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Wesentliche Informationsquelle für die Erstellung dieses Abschnittes ist die Fachinformation von EtranaDez. Weitere ergänzende Informationen entstammen dem EBM-Katalog.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.
2. CSL Behring GmbH 2023. Fachinformation Hemgenix 1 x 10^{13} Genomkopien/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2023.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2022. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Informationen bezüglich der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von EtranaDez entnommen [1]:

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung von Hämophilie und/oder Blutgerinnungsstörungen erfahrenen Arztes eingeleitet werden. Dieses Arzneimittel sollte in einem Umfeld verabreicht werden, in dem Personen und Ausrüstung für eine sofortige Behandlung infusionsbedingter Reaktionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Hemgenix sollte nur an Patienten verabreicht werden, die nachweislich keine Faktor-IX-Inhibitoren aufweisen. Im Falle eines positiven Testergebnisses auf Hemmkörper gegen humanen Faktor-IX sollte innerhalb von etwa 2 Wochen ein erneuter Test durchgeführt werden. Wenn sowohl der erste Test als auch der Wiederholungstest positiv ausfallen, sollte der Patient kein Hemgenix erhalten.

Darüber hinaus sollten vor der Verabreichung von Hemgenix eine Basisuntersuchung der Lebergesundheit und eine Untersuchung auf bereits vorhandenen neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörper durchgeführt werden; siehe Abschnitt 4.4.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Hemgenix 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 (siehe Abschnitt 4.2 unten und Abschnitt 6.6).

Hemgenix kann nur einmal verabreicht werden.

Beendigung der Prophylaxe mit exogenem humanem Faktor IX

Der Wirkungseintritt der Etranacogen-dezaparvovec-Behandlung kann innerhalb mehrerer Wochen nach der Verabreichung erfolgen (siehe Abschnitt 5.1). Daher kann eine hämostatische Unterstützung mit exogenen humanem Faktor IX in den ersten Wochen nach der Etranacogen-dezaparvovec-Infusion erforderlich sein, um eine ausreichende Faktor-IX-Versorgung für die

ersten Tage nach der Behandlung zu erreichen. Nach der Verabreichung wird die Überwachung der Faktor-IX-Aktivität (z. B. wöchentlich für 3 Monate) empfohlen, um das Ansprechen des Patienten auf Etranacogen dezaparvovec zu verfolgen.

Bei Bestimmung der Faktor-IX-Aktivität in Blutproben von Patienten unter Verwendung eines auf In-vitro aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen Gerinnungsassays können die Plasma-Faktor-IX-Aktivitätsergebnisse sowohl durch die Art des aPTT-Reagens als auch durch den im Assay verwendeten Referenzstandard beeinflusst werden. Dies ist insbesondere dann zu berücksichtigen, wenn das Labor und/oder die im Assay verwendeten Reagenzien gewechselt werden (siehe Abschnitt 4.4). Daher wird empfohlen, stets denselben Assay und dieselben Reagenzien zu verwenden, um die Faktor-IX-Aktivität über einen längeren Zeitraum zu überwachen.

Falls nach der Verabreichung keine erhöhten Faktor-IX-Aktivitätsspiegel im Plasma erreicht werden, diese wieder fallen, oder eine Blutung nicht unter Kontrolle ist oder erneut auftritt, wird ein Test auf Faktor-IX-Hemmkörper zusammen mit einem Faktor-IX-Aktivitätstest empfohlen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten für Patienten ab 65 Jahren vor (siehe Abschnitt 5.1).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Etranacogen dezaparvovec bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Lebererkrankungen wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Etranacogen dezaparvovec wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Etranacogen dezaparvovec ist kontraindiziert bei Patienten mit akuten oder nicht kontrollierten chronischen Leberinfektionen oder bei Patienten mit bekannter fortgeschrittener Leberfibrose oder -zirrhose (siehe Abschnitt 4.3). Dieses Arzneimittel wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit anderen schwerwiegenden Lebererkrankungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit HIV

Bei HIV-positiven Patienten werden keine Dosisanpassungen empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung bei Patienten mit kontrollierter HIV-Infektion vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Etranacogen dezaparvovec bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Hemgenix wird als intravenöse Einzeldosis-Infusion nach Verdünnung der erforderlichen Dosis mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung verabreicht. Etranacogen dezaparvovec darf nicht als intravenöse Push-Injektion oder Bolusinfusion verabreicht werden.

Für Anweisungen zur Verdünnung des Produkts vor der Verabreichung, siehe Abschnitt 6.6.

Infusionsgeschwindigkeit

Das verdünnte Produkt sollte mit einer konstanten Infusionsrate von 500 ml/Stunde (8 ml/min) verabreicht werden.

- Im Falle einer Infusionsreaktion während der Verabreichung sollte die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder die Infusion gestoppt werden, um die Verträglichkeit für den Patienten sicherzustellen. Wenn die Infusion gestoppt wird, kann sie mit einer langsameren Geschwindigkeit wieder aufgenommen werden, wenn die Infusionsreaktion abgeklungen ist (siehe Abschnitt 4.4).

- Wenn die Infusionsgeschwindigkeit reduziert oder die Infusion gestoppt und wieder aufgenommen werden muss, sollte die Etranacogen-dezaparvovec-Lösung innerhalb der Haltbarkeitsdauer der verdünnten Etranacogen-dezaparvovec-Lösung infundiert werden, d. h. innerhalb von 24 Stunden nach der Zubereitung der Dosis (siehe Abschnitt 6.3).

Für ausführliche Hinweise zur Vorbereitung, Handhabung, zu ergreifenden Maßnahmen bei versehentlicher Exposition und Entsorgung von Hemgenix, siehe Abschnitt 6.6.

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Aktive Infektionen, sowohl akute wie unkontrollierte chronische.

- Patienten mit bekannter fortgeschrittener Leberfibrose oder -zirrhose (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Beginn der Behandlung mit Hemgenix

Patienten mit vorbestehenden Antikörpern gegen das AAV5-Vektorkapsid

Vor der Behandlung mit Hemgenix sollte der Titer auf bereits vorhandene neutralisierende Anti-AAV5-Antikörper bei den Patienten bestimmt werden.

Vorhandene neutralisierende Anti-AAV5-Antikörper mit einem Titer von über 1 : 678 können die Transgenexpression in den gewünschten therapeutischen Konzentrationen behindern und somit die Wirksamkeit der Hemgenix-Therapie verringern.

Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpern über 1 : 678 vor. Bei einem Patienten in der klinischen Studie mit einem vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiter von 1 : 3212 wurde keine Faktor-IX-Expression beobachtet und eine Wiederaufnahme der exogenen Faktor IX-Prophylaxe war erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

In den klinischen Studien mit Etranacogen dezaparvovec lagen für die Patientensubgruppe mit nachweisbaren, vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpern bis zu einem Titer von 1 : 678 die mittleren Faktor-IX-Aktivitätsspiegel im gleichen Bereich, aber numerisch niedriger im Vergleich zu denen der Patientensubgruppe ohne nachweisbare vorbestehende neutralisierende Anti-AAV5-Antikörper. Allerdings zeigten beide Patientengruppen mit und ohne nachweisbare vorbestehende neutralisierende Anti-AAV5-Antikörper nach Verabreichung von Etranacogen dezaparvovec einen verbesserten hämostatischen Schutz im Vergleich zur Standard-Faktor-IX-Prophylaxe (siehe Abschnitt 5.1).

Bestimmung der Leberfunktion vor Therapie

Vor der Behandlung mit Hemgenix sollten die Lebertransaminasen des Patienten bestimmt und ein Leber-Ultraschall sowie eine Elastographie durchgeführt werden. Dies beinhaltet:

- Enzymtests (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST], alkalische Phosphatase [ALP] und Gesamtbilirubin). Die Ergebnisse der ALT-Bestimmung sollten spätestens innerhalb von 3 Monaten vor der Behandlung vorliegen. Zudem sollte die ALT-Bestimmung mindestens einmal vor der Verabreichung von Hemgenix wiederholt werden, um den ALT-Ausgangswert des Patienten zu ermitteln.

- Ultraschalluntersuchung und Elastographie der Leber, die maximal 6 Monate vor der Verabreichung von Hemgenix durchgeführt wurden.

Bei hepatischen Auffälligkeiten in der Bildgebung und/oder anhaltenden Erhöhungen der Leberenzyme wird empfohlen, einen Hepatologen zu konsultieren, um die Eignung für die Verabreichung von Hemgenix zu beurteilen (siehe Informationen zur Leberfunktion und zur Faktor-IX-Überwachung unten).

Infusionsbedingte Reaktionen – während oder kurz nach der Hemgenix-Infusion

Infusionsreaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, sind möglich (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten während der gesamten Infusionsdauer und mindestens 3 Stunden nach Beendigung der Infusion engmaschig auf Infusionsreaktionen überwacht werden.

Die in Abschnitt 4.2 empfohlene Infusionsgeschwindigkeit sollte genau eingehalten werden, um die Verträglichkeit für den Patienten zu gewährleisten.

Bei Verdacht auf eine Infusionsreaktion muss die Infusion verlangsamt oder gestoppt werden (siehe Abschnitt 4.2). Nach klinischem Ermessen kann eine Behandlung mit z. B. einem Kortikosteroid oder Antihistaminikum zur Behandlung einer Infusionsreaktion in Betracht gezogen werden.

Überwachung nach der Behandlung mit Hemgenix

Hepatotoxizität

Die intravenöse Verabreichung eines auf die Leber gerichteten AAV-Vektors kann möglicherweise zu einem Anstieg der Lebertransaminasen (Transaminitis) führen. Es wird angenommen, dass die Transaminitis aufgrund einer immunvermittelten Schädigung der transduzierten Hepatozyten auftritt und die therapeutische Wirksamkeit der Gentherapie herabsetzen kann.

In klinischen Studien mit Etranacogen dezaparvovec wurden vorübergehende, asymptomatische und überwiegend leichte Erhöhungen der Lebertransaminasen beobachtet, am häufigsten in den ersten 3 Monaten nach der Verabreichung von Etranacogen dezaparvovec. Diese Transaminasenerhöhungen bildeten sich entweder spontan oder unter Kortikosteroidbehandlung zurück (siehe Abschnitt 4.8).

Um das Risiko einer möglichen Hepatotoxizität zu mindern, sollten vor der Behandlung die Lebertransaminasen des Patienten untersucht und ein Leberultraschall sowie eine Elastographie durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2). Nach der Verabreichung von Hemgenix sollten die Transaminasen engmaschig überwacht werden, z. B. einmal pro Woche für mindestens 3 Monate. Bei einem ALT-Anstieg über die obere Normgrenze oder bei einer Verdoppelung gegenüber dem ALT-Ausgangswert des Patienten, unter Berücksichtigung der Faktor-IX-Aktivität (siehe Abschnitt 4.4 „Überwachung der Leberfunktion und des Faktors IX“), sollte eine Kortikosteroidbehandlung mit anschließendem Ausschleichen erwogen werden. Es wird eine regelmäßige Überwachung der Transaminasen bei allen Patienten empfohlen, bei denen sich Leberenzymerhöhungen entwickelt haben, bis die Leberenzymwerte auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt sind.

Die Sicherheit von Etranacogen dezaparvovec wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, einschließlich Zirrhose, schwerer Leberfibrose (z. B. mit Hinweis auf oder gleich METAVIR [Meta-Analyse histologischer Daten bei viraler Hepatitis] Erkrankung im Stadium 3 oder einem Leber-Elastographie-Wert [FibroScan] von ≥ 9 kPa) oder unkontrollierte Hepatitis B und C nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Faktor-IX-Assays

Die Ergebnisse der Faktor-IX-Aktivitätsbestimmung sind im Vergleich zum Einstufengerinnungsassay (OSA) niedriger, wenn sie mit einem chromogenen Substratassay (CSA) gemessen werden.

In klinischen Studien ergab die mit CSA gemessene Faktor-IX-Aktivität nach der Verabreichung von Hemgenix niedrigere Werte mit einem mittleren CSA-zu-OSA-Faktor-IX-Aktivitätsverhältnis von 0,408 bis 0,547 (siehe Abschnitt 5.1).

Überwachung von Leberfunktion und Faktor IX

In den ersten 3 Monaten nach der Verabreichung von Hemgenix besteht der Zweck der Leber- und Faktor-IX-Überwachung darin, einen Anstieg der ALT zu erkennen, der von einer verringerten Faktor-IX-Aktivität begleitet sein und auf die Notwendigkeit hinweisen kann, eine Kortikosteroidbehandlung einzuleiten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Ab dem 4. Monat nach Verabreichung sollen die Leberfunktion und das Faktor-IX-Monitoring zur routinemäßigen Beurteilung der Lebergesundheit bzw. des Blutungsrisikos eingesetzt werden.

Vor der Verabreichung von Hemgenix sollte eine Ausgangsbeurteilung der Lebergesundheit (einschließlich Leberfunktionstests innerhalb von 3 Monaten und einer kürzlich durchgeführten Fibrosebeurteilung mit bildgebenden Verfahren wie Ultraschall-Elastographie oder Laboruntersuchungen innerhalb von 6 Monaten) durchgeführt werden. Erwägen Sie mindestens zwei ALT-Messungen vor der Verabreichung oder verwenden Sie einen Durchschnitt der vorherigen ALT-Messungen (zum Beispiel innerhalb von 4 Monaten), um die Ausgangs-ALT des Patienten zu ermitteln. Es wird empfohlen, die Leberfunktion in einem multidisziplinären Ansatz unter Einbeziehung eines Hepatologen zu beurteilen, um die Überwachung optimal an den individuellen Zustand des Patienten anzupassen.

Es wird wenn möglich empfohlen, die Lebertests zur Ausgangswertbestimmung und im weiteren Verlauf stets im selben Labor durchführen zu lassen. Dies gilt insbesondere für den Zeitrahmens in dem Entscheidungen über eine Kortikosteroidbehandlung getroffen werden, um hier die Auswirkungen von Schwankungen zwischen Labors zu minimieren.

Nach der Verabreichung sollten die ALT- und Faktor-IX-Aktivitätswerte des Patienten gemäß Tabelle 1 überwacht werden. Um die Interpretation von ALT-Ergebnissen zu erleichtern, sollte die Überwachung von ALT von einer Überwachung von AST und Kreatinphosphokinase (CPK) begleitet werden, um andere Ursachen für eine ALT-Erhöhung auszuschließen (einschließlich potenziell hepatotoxischer Arzneimittel oder Wirkstoffe, Alkoholkonsum oder anstrengende körperliche Betätigung). Basierend auf den ALT-Erhöhungen des Patienten kann eine Behandlung mit Kortikosteroiden indiziert sein (siehe Kortikosteroid-Schema). Während

es Ausschleichens der Kortikosteroide wird eine Überwachung im wöchentlichen Rhythmus oder gemäß klinischer Indiktion empfohlen.

Die behandelnden Ärzte sollten sicherstellen, dass die Patienten nach der Verabreichung für die regelmäßige Überwachung der Leberlaborwerte und der Faktor-IX-Aktivität zur Verfügung stehen.

Tabelle 1: Überwachung der Leberfunktion und Faktor-IX-Aktivität

	Messungen	**Zeitraum**	**Monitoringfrequenz[a]**
Vor der Verabreichung	Leberfunktionstests	Innerhalb von 3 Monaten vor der Infusion	Ausgangswertbestimmung
	Aktuelle Fibrosebeurteilung	Innerhalb von 6 Monaten vor der Infusion	
Nach der Verabreichung	ALT[b]- und Faktor-IX-Aktivität	In den ersten 3 Monaten	Wöchentlich
		In den Monaten 4 bis 12 (im 1. Jahr)	Alle 3 Monate
		Im 2. Jahr	Alle 6 Monate für Patienten mit Faktor-IX-Aktivität > 5 IE/dl (siehe Faktor-IX-Assays) Erwägen Sie eine häufigere Überwachung bei Patienten mit Faktor-IX-Aktivität ≤ 5 IE/dl und berücksichtigen Sie die Stabilität der Faktor-IX-Spiegel und Anzeichen von Blutungen.
		Nach dem 2. Jahr	Alle 12 Monate für Patienten mit Faktor-IX-Aktivität > 5 IE/dl (siehe Faktor-IX-Assays) Erwägen Sie eine häufigere Überwachung bei Patienten mit Fak-

Tabelle 1: Überwachung der Leberfunktion und Faktor-IX-Aktivität

	Messungen	Zeitraum	Monitoringfrequenz[a]
			tor-IX-Aktivität ≤ 5 IE/dl und berücksichtigen Sie die Stabilität der Faktor-IX-Spiegel und Anzeichen von Blutungen.

[a] Während des Ausschleichens der Kortikosteroide wird eine Überwachung im wöchentlichen Rhythmus oder gemäß klinischer Indikation empfohlen. In Abhängigkeit von der individuellen Situation kann auch eine Anpassung der Überwachungshäufigkeit angezeigt sein.

[b] Zusammen mit ALT sollten auch AST und CPK bestimmt werden, um andere Ursachen von ALT-Erhöhungen (beispielsweise potenziell hepatotoxische Arzneimittel oder Wirkstoffe, Alkoholkonsum oder körperliche Anstrengung) auszuschließen.

Wenn ein Patient aus Gründen der Hämostaseregulation zur prophylaktischen Anwendung von Faktor-IX-Konzentraten/Hämostatika zurückkehrt, sollten die Überwachung und Versorgung gemäß den Anweisungen erfolgen, die für diese Wirkstoffe gelten. Eine jährliche Gesundheitsuntersuchung sollte auch Leberfunktionstests umfassen.

Kortikosteroidbehandlung

Nach der Verabreichung von Etranacogen dezaparvovec kommt es zu einer Immunreaktion auf das AAV5-Kapsidprotein. Dies kann in einigen Fällen zu einer Erhöhung der Lebertransaminasen (Transaminitis) führen (siehe oben und Abschnitt 4.8). Bei erhöhten ALT-Werten oberhalb der oberen Normgrenze oder bei Verdopplung gegenüber dem ALT-Ausgangswert des Patienten innerhalb der ersten 3 Monate nach der Verabreichung sollte eine Kortikosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden, um die Immunreaktion zu dämpfen, z. B. beginnend mit oralem Prednisolon oder Prednison in einer Dosierung von 60 mg/Tag (siehe Tabelle 2).

Darüber hinaus wird empfohlen, mögliche andere Ursachen für die ALT-Erhöhung, einschließlich der Verabreichung von potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln oder Wirkstoffen, Alkoholkonsum oder anstrengender körperlicher Betätigung, zu prüfen. Eine erneute Messung der ALT-Werte innerhalb von 24 bis 48 Stunden und, falls klinisch angezeigt, die Durchführung zusätzlicher Tests zum Ausschluss anderer Ursachen sollten in Betracht gezogen werden.

Tabelle 2. Empfohlene Prednisolon-Behandlung als Reaktion auf ALT-Erhöhungen:

Zeitlicher Verlauf	Orale Prednisolon-Dosis (mg/Tag)*
Woche 1	60
Woche 2	40
Woche 3	30

Tabelle 2. Empfohlene Prednisolon-Behandlung als Reaktion auf ALT-Erhöhungen:

Zeitlicher Verlauf	Orale Prednisolon-Dosis (mg/Tag)*
Woche 4	30
Erhaltungsdosis, bis der ALT-Wert wieder auf das Ausgangswertniveau zurückkehrt	20
Ausschleichen der Dosis nach Erreichen des Ausgangswertniveaus	Reduzierung der täglichen Dosis um 5 mg/Woche
* Es können auch zu Prednisolon gleichwertige Arzneimittel verwendet werden. Im Falle eines Versagens der Prednisolon-Behandlung oder bei bestehender Kontraindikation kann auch ein kombiniertes immunsuppressives Regime oder die Anwendung einer anderen immunsuppressiven Therapie in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5). Es wird außerdem eine multidisziplinäre Konsultation unter Einbeziehung eines Hepatologen empfohlen, um die Alternative zu Kortikosteroiden und die Überwachung bestmöglich an den individuellen Zustand des Patienten anzupassen.	

Risiko thromboembolischer Ereignisse

Patienten mit Hämophilie B haben aufgrund einer angeborenen Störung in der Gerinnungskaskade im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein geringeres Risiko für thromboembolische Ereignisse (z. B. pulmonale Thromboembolie oder tiefe Venenthrombose). Die Verbesserung der Symptome der Hämophilie B durch die Beseitigung des Faktor-IX-Aktivitätsmangels kann Patienten dem potenziellen Risiko einer Thromboembolie aussetzen, wie sie in der nicht-hämophilen Allgemeinbevölkerung beobachtet wird.

Bei Patienten mit Hämophilie B mit vorbestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse, wie kardiovaskuläre oder kardiometabolische Erkrankungen in der Vorgeschichte, Arteriosklerose, Hypertonie, Diabetes, fortgeschrittenes Alter, kann das potenzielle Thromboserisiko höher sein.

In den klinischen Studien mit Etranacogen dezaparvovec wurden keine behandlungsbedingten thromboembolischen Ereignisse berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Darüber hinaus wurden keine supraphysiologischen Faktor-IX-Aktivitätswerte beobachtet.

Kontrazeptive Maßnahmen in Zusammenhang mit der Ausscheidung von Transgen-DNA mit dem Sperma

Männliche Patienten sollten über die Notwendigkeit von Verhütungsmaßnahmen bei sich und ihren Partnerinnen im gebärfähigen Alter informiert werden (siehe Abschnitt 4.6).

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspende

Mit Hemgenix behandelte Patienten dürfen kein Blut, Organe, Gewebe und Zellen für Transplantationen spenden. Diese Informationen sind in der Patientenkarte enthalten, die dem Patienten nach der Behandlung ausgehändigt werden muss.

Immungeschwächte Patienten

In klinischen Studien mit Etranacogen dezaparvovec wurden keine immungeschwächten Patienten, einschließlich Patienten, die sich innerhalb von 30 Tagen vor der Etranacogen-dezaparovec-Infusion einer immunsuppressiven Behandlung unterzogen, aufgenommen. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels wurde bei diesen Patienten nicht untersucht. 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 Etranacogen dezaparvovec.

HIV-positive Patienten

Es liegen begrenzte klinische Daten für die Anwendung von Etranacogen dezaparvovec bei Patienten mit kontrollierter HIV-Infektion vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit einer HIV-Infektion, die nicht durch eine antivirale Therapie kontrolliert wird (CD4+-Zahl ≤ 200/µl), wurde in klinischen Studien mit Etranacogen dezaparvovec nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit aktiven oder unkontrollierten chronischen Infektionen

Es liegen keine klinischen Erfahrungen für die Anwendung von Etranacogen dezaparvovec bei Patienten mit akuten Infektionen (wie akute Atemwegsinfektionen oder akute Hepatitis) oder unkontrollierten chronischen Infektionen (wie aktive chronische Hepatitis B) vor. Es ist möglich, dass solche akuten oder unkontrollierten Infektionen das Ansprechen auf Hemgenix beeinflussen und dessen Wirksamkeit verringern und/oder Nebenwirkungen verursachen können. Bei Patienten mit solchen Infektionen ist eine Behandlung mit Hemgenix nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn Anzeichen oder Symptome einer akuten oder unkontrollierten chronischen aktiven Infektion vorliegen, muss die Behandlung mit Hemgenix verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen oder unter Kontrolle ist.

Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren, Überwachung auf die Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Verabreichung von Etranacogen dezaparvovec bei Patienten vor, die Faktor-IX-Inhibitoren haben oder hatten. Es ist nicht bekannt, ob oder inwieweit solche vorbestehenden Faktor-IX-Inhibitoren die Sicherheit oder Wirksamkeit von Hemgenix beeinflussen können. Bei Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte ist eine Behandlung mit Hemgenix nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.1).

In den klinischen Studien mit Etranacogen dezaparvovec wiesen die Patienten zu Studienbeginn keine nachweisbaren Faktor-IX-Inhibitoren auf. Auch wurde keine Bildung von FIX-Inhibitoren nach Anwendung von Etranacogen dezaparvovec beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Die Patienten sollten nach der Verabreichung von Hemgenix durch geeignete klinische Beobachtungen und Labortests auf die Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren überwacht werden.

Anwendung von Faktor-IX-Konzentraten oder Hämostatika nach der Behandlung mit Etranacogen dezaparvovec

Nach der Verabreichung von Etranacogen dezaparvovec gilt folgendes:

- Faktor-IX-Konzentrate/Hämostatika können bei invasiven Eingriffen, Operationen, Traumata oder Blutungen in Übereinstimmung mit den aktuellen Behandlungsleitlinien für die Behandlung von Hämophilie und basierend auf den aktuellen Faktor-IX-Aktivitätsspiegeln des Patienten verwendet werden.

- Wenn die Faktor-IX-Aktivitätsspiegel des Patienten dauerhaft unter 5 IE/dl liegen und bei dem Patienten wiederkehrende, spontane Blutungsepisoden aufgetreten sind, sollten Ärzte die Verwendung von Faktor-IX-Konzentraten in Erwägung ziehen, um solche Episoden gemäß den aktuellen Behandlungsrichtlinien für die Behandlung der Hämophilie zu minimieren. Zielgelenke sollten gemäß den einschlägigen Behandlungsrichtlinien behandelt werden.

Wiederholung der Behandlung und Auswirkungen auf andere AAV-vermittelte Therapien

Es ist noch nicht bekannt, ob oder unter welchen Bedingungen die Hemgenix-Therapie wiederholt werden kann und inwieweit endogen entwickelte, kreuzreaktive Antikörper mit den Kapsiden der AAV-Vektoren interagieren könnten, die in anderen Gentherapien zum Einsatz kommen, und gegebenenfalls deren Wirksamkeit beeinträchtigen könnten (siehe Abschnitt 4.4 weiter oben).

Malignititätsrisiko infolge einer Vektorintegration

Eine Integrationsstellenanalyse wurde an Leberproben eines Patienten durchgeführt, der in klinischen Studien mit Hemgenix behandelt wurde. Die Proben wurden ein Jahr nach der Verabreichung gewonnen. In allen Proben wurde eine Vektorintegration in die DNA des Humangenoms beobachtet.

Die klinische Relevanz einzelner Integrationsereignisse ist bisher nicht bekannt, es wird jedoch angenommen, dass die jeweilige Integration in das menschliche Genom möglicherweise zu einem Malignitätsrisiko beitragen könnte.

In den klinischen Studien wurden keine Malignome im Zusammenhang mit der Behandlung mit Etranacogen dezaparvovec festgestellt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3). Falls ein Malignom auftritt, sollte der Zulassungsinhaber vom behandelnden Arzt kontaktiert werden, um Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben für eine mögliche Vektorintegrationsuntersuchung und Integrationsstellenanalyse zu erhalten.

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 Hemgenix regelmäßig (z. B. jährlich) auf erhöhte Alpha-Fetoprotein-Werte (AFP) untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Langzeit-Nachbeobachtung

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 Hemgenix zu belegen.

Natrium- und Kaliumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 35,2 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält Kalium, jedoch weniger als 1 mmol (39 mg) Kalium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „kaliumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vor der Verabreichung von Etranacogen dezaparvovec sollten die bestehenden Arzneimittel des Patienten daraufhin überprüft werden, ob sie gegebenenfalls geändert werden sollten, um die in diesem Abschnitt beschriebenen, erwarteten Wechselwirkungen zu verhindern.

Die Begleitmedikation von Patienten sollte nach der Verabreichung von Etranacogen dezaparvovec, insbesondere im ersten Jahr, 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 Faktor-IX-Aktivitätsspiegel (z. B. wöchentlich bis zweiwöchentlich während des ersten Monats) empfohlen, damit potenzielle Auswirkungen auf beide Spiegel erkannt werden können.

Es wurden keine *In-vivo*-Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Hepatotoxische Arzneimittel oder Substanzen

Die Erfahrungen mit der Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten, die hepatotoxische Medikamente erhalten oder hepatotoxische Substanzen anwenden, sind begrenzt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Etranacogen dezaparvovec unter diesen Umständen wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Vor der Verabreichung von Etranacogen dezaparvovec an Patienten, die potenziell hepatotoxische Arzneimittel erhalten oder andere hepatotoxische Wirkstoffe (einschließlich Alkohol, potenziell hepatotoxische pflanzliche Produkte und Nahrungsergänzungsmittel) anwenden, und bei der Entscheidung über die Akzeptanz solcher Wirkstoffe nach der Behandlung mit Etranacogen dezaparvovec sollten Ärzte berücksichtigen, dass die

Wirksamkeit von Etranacogen dezaparvovec möglicherweise reduziert wird und das Risiko für schwerwiegendere hepatische Reaktionen, insbesondere im ersten Jahr nach der Verabreichung von Etranacogen dezaparvovec (siehe Abschnitt 4.4) erhöht wird.

Wechselwirkungen mit Wirkstoffen, die die Plasmakonzentration von Kortikosteroiden reduzieren oder erhöhen können

Wirkstoffe, die die Plasmakonzentration von Kortikosteroiden senken oder erhöhen können (z. B. Wirkstoffe, die Cytochrom-P450 3A4 induzieren oder inhibieren), können die Wirksamkeit des Kortikosteroid-Behandlungsschemas verringern oder ihre Nebenwirkungen verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Impfungen

Vor der Infusion von Etranacogen dezaparvovec ist auf einen aktuellen Impfschutz des Patienten zu achten. Möglicherweise muss der Impfplan des Patienten angepasst werden, wenn eine begleitende immunmodulatorische Therapie durchgeführt wird (siehe Abschnitt 4.4). Während der immunmodulatorischen Therapie sollten Patienten keine Lebendimpfstoffe erhalten.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Es wurden keine speziellen Fertilitätsstudien/embryofetalen Studien an Tieren durchgeführt, um festzustellen, ob die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter und während der Schwangerschaft für das Neugeborene schädlich sein könnte (theoretisches Risiko der viralen Vektorintegration in fetalen Zellen durch vertikale Übertragung).

Es liegen keine Daten vor, um eine spezifische Dauer der Empfängnisverhütung bei gebärfähigen Frauen zu empfehlen. Daher wird Hemgenix bei gebärfähigen Frauen nicht empfohlen.

Empfängnisverhütung nach der Verabreichung an Männern

In klinischen Studien wurde nach Verabreichung von Etranacogen dezaparvovec vorübergehend transgene DNA im Sperma nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Nach Verabreichung von Etranacogen dezaparvovec müssen für 12 Monate zeugungsfähige Patienten und ihre Partnerinnen im gebärfähigen Alter mit Hilfe einer Barriere-Kontrazeption eine Schwangerschaft verhindern oder verschieben.

Männer, die mit Hemgenix behandelt werden, dürfen keinen Samen spenden, um das potenzielle Risiko einer väterlichen Keimbahnübertragung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Etranacogen dezaparvovec während der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien wurden mit Hemgenix nicht durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel den Fötus schädigen kann, wenn es einer schwangeren Frau verabreicht wird, oder ob es die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigt. Hemgenix sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Etranacogen dezaparvovec in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Hemgenix darf nicht während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen auf die männliche Fertilität wurden in Tierversuchen mit Mäusen untersucht. Es wurden keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Infusion von Etranacogen dezaparvovec kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Aufgrund möglicher Nebenwirkungen wie vorübergehendem Schwindel, Müdigkeit und Kopfschmerzen, die kurz nach der Verabreichung von Etranacogen dezaparvovec aufgetreten sind, sollten Patienten darauf hingewiesen werden bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie wissen, dass dieses Arzneimittel sie nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 4.8).

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in klinischen Studien mit Etranacogen dezaparvovec 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).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Tabelle 3 zeigt die Übersicht der UAW aus klinischen Studien mit Etranacogen dezaparvovec bei 57 Patienten. Die Nebenwirkungen werden nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit klassifiziert. Die Nebenwirkungen werden nach folgender Konvention für Häufigkeitskategorien aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht

abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt.

Tabelle 3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus klinischen Studien mit Etranacogen dezaparvovec

MedDRA-Systemorganklasse (SOC)	UAW (bevorzugter Begriff)	Häufigkeit pro Patient
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippeähnliche Erkrankung	Sehr häufig
	Müdigkeit, Unwohlsein	Häufig
Untersuchungen	Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, C-reaktives Protein erhöht	Sehr häufig
	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Bilirubin im Blut erhöht	Häufig
Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen während des Eingriffs	Infusionsbedingte Reaktion (Überempfindlichkeit, Reaktion an der Infusionsstelle, Schwindelgefühl, Juckreiz am Auge, Hitzewallungen, Oberbauchschmerzen, Urtikaria, Beschwerden im Brustkorb, Pyrexie)	Sehr häufig*

* Die Häufigkeit ergibt sich aus gepoolten infusionsbedingten Reaktionen mit ähnlichem Krankheitsbild. Einzelne Infusionsreaktionen traten bei 1 bis 2 Patienten mit ähnlicher Häufigkeit auf (Inzidenz 1,8 bis 3,5 %).

Auffälligkeiten von Leberwerten

In Tabelle 4 werden Auffälligkeiten im Leber-Labor nach Verabreichung von Hemgenix dargestellt. ALT-Erhöhungen werden näher beschrieben, da sie mit einer verminderten Faktor-IX-Aktivität einhergehen und auf die erforderliche Einleitung einer Kortikosteroidbehandlung hinweisen können (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 4. Auffällige Leberwerte bei Patienten, denen in klinischen Studien 2 x 10^{13} gc/kg Körpergewicht Etranacogen dezaparvovec verabreicht wurde

Erhöhte Laborparameter[a]	Anzahl der Patienten (%) N = 57
ALT-Anstieg > ULN[b]	**23 (40,4 %)**
> ULN – 3,0 x ULN[c]	17 (29,8 %)
> 3,0 – 5,0 x ULN[d]	1 (1,8 %)
> 5,0 – 20,0 x ULN[e]	1 (1,8 %)
AST-Anstieg > ULN[b]	**24 (42,1 %)**
> ULN – 3,0 x ULN[c]	19 (33,3 %)
> 3,0 – 5,0 x ULN[d]	4 (7,0 %)
Bilirubin-Anstieg > ULN[b]	**14 (24,6 %)**
> ULN – 1,5 x ULN[c]	12 (21,1 %)

Abkürzungen: ULN = Upper Limit of Normal; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

[a] Dargestellt sind die höchsten CTCAE-Werte nach der Verabreichung

[b] Nicht alle Patienten mit Laborauffälligkeiten > ULN erreichten aufgrund erhöhter Ausgangswerte CTCAE Grad 1

[c] CTCAE Grad 1

[d] CTCAE Grad 2

[e] CTCAE Grad 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

In den klinischen Studien mit Etranacogen dezaparvovec wurden bei 7/57 (12,3 %) Teilnehmern infusionsbedingte Reaktionen von leichtem bis mittlerem Schweregrad beobachtet. Bei 3 Patienten wurde die Infusion vorübergehend unterbrochen und nach der Behandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden mit einer langsameren Infusionsrate wieder aufgenommen. Bei einem Patienten wurde die Infusion gestoppt und nicht wieder aufgenommen (siehe Abschnitt 5.1).

Immunvermittelte Transaminitis

In den klinischen Studien traten behandlungsbedingte unerwünschte Reaktionen in Form von ALT-Erhöhungen bei 13/57 (22,8 %) Patienten auf. Der Beginn der ALT-Erhöhung lag zwischen Tag 22 bis 787 nach der Verabreichung. Neun der 13 Patienten mit ALT-Erhöhungen erhielten eine ausschleichende Kortikosteroid-Behandlung. Die durchschnittliche Dauer der Kortikosteroidbehandlung betrug bei diesen Patienten 81,4 Tage. Neun der 13 Patienten mit ALT-Erhöhungen wiesen auch AST-Erhöhungen auf. Alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhten ALT-Werten waren nicht schwerwiegend und klangen innerhalb von 3 bis 127 Tagen ab.

Immunogenität

In den klinischen Studien mit Etranacogen dezaparvovec wurde keine Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren beobachtet.

Eine erwartete, anhaltende humorale Immunantwort auf das infundierte AAV5-Kapsid wurde bei allen mit Etranacogen dezaparvovec behandelten Patienten beobachtet. Die Anti-AAV5-Antikörperspiegel stiegen bis Woche 3 nach der Verabreichung über die obere Quantifizierungsgrenze von 1 : 8 748 an und blieben bis Monat 24 nach der Verabreichung über die obere Quantifizierungsgrenze erhöht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Webseite: www.pei.de anzuzeigen.

Überdosierung

Es liegen keine klinischen Studiendaten zur Überdosierung von Etranacogen dezaparvovec vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Annex IIb des European Public Assessment Reports (EPAR) handelt es sich um ein Arzneimittel, das auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung erhältlich ist [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Annex IV des EPAR handelt es sich bei der Zulassung für EtranaDez um eine Zulassung unter „besonderen Bedingungen“ [3]. Laut Annex IIe des EPAR sind folgende Maßnahmen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens abzuschließen [2]:

Tabelle 3-21: Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“

Beschreibung	**Fällig am**
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Etranacogen dezaparvovec bei erwachsenen Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte sollte der MAH die Endergebnisse einschließlich der 5-Jahres-Nachbeobachtung der Zulassungsstudie CT-AMT-061-01 vorlegen.	30. Juni 2024
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Etranacogen dezaparvovec bei erwachsenen Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte sollte der MAH die Endergebnisse (Daten aus fünf Jahren) der Zulassungsstudie CT-AMT-061-02 mit 54 Probanden vorlegen.	31. Oktober 2025
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Etranacogen dezaparvovec bei erwachsenen Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte, unabhängig vom Ausgangswert des neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiters, sollte der Zulassungsinhaber den Bericht über die 1-Jahres-Interimsanalyse vorlegen, nachdem die ersten 50 Probanden in die Studie CSL222_4001 aufgenommen wurden.	31. Dezember 2026

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Annex IId des EPAR enthält folgende Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels" [2]:

Risk-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Einführung von Hemgenix in jedem Mitgliedsstaat muss der Zulassungsinhaber (MAH) mit den nationalen zuständigen Behörden den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms abstimmen. Der Zulassungsinhaber muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedsstaat, in dem Hemgenix vermarktet wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie Hemgenix verschreiben, anwenden oder die Verabreichung beaufsichtigen, Zugang zu den folgenden Schulungspaketen haben bzw. diese erhalten. Diese Pakete werden in die Landessprache übersetzt, um sicherzustellen, dass Ärzte und Patienten die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominderung verstehen:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patienteninformationspaket.

Das Schulungsmaterial für Ärzte besteht aus:

- Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe
- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation)

- Leitfaden für Patienten/Betreuer
- Patientenkarte.

Das Patienteninformationspaket besteht aus:

- Leitfaden für Patienten/Betreuer
- Patientenkarte
- Packungsbeilage.

Der Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe behandelt die folgenden Kernbotschaften:

- Unterrichtung des Patienten über das wichtige identifizierte Risiko der Hepatotoxizität und die wichtigen potenziellen Risiken der horizontalen und Keimbahnübertragung, der Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren, der Malignombildung im Zusammenhang mit der Genomintegration des Vektors und der Thromboembolie sowie über Einzelheiten, wie diese Risiken minimiert werden können.

- Bevor eine Behandlungsentscheidung getroffen wird, sollten die Angehörigen der Gesundheitsberufe die Risiken, den Nutzen und die Unsicherheiten von Hemgenix mit dem Patienten besprechen, wenn Hemgenix als Behandlungsoption vorgestellt wird, einschließlich:

    - Die Anwendung von Hemgenix erfordert in einigen Fällen die Verabreichung von Kortikosteroiden, um die Leberschäden, die dieses Arzneimittel hervorrufen kann, in den Griff zu bekommen. Dies erfordert eine angemessene Überwachung der Leberfunktion der Patienten und die Vermeidung der gleichzeitigen Anwendung von hepatotoxischen Arzneimitteln oder Wirkstoffen, um das Risiko einer Hepatotoxizität und einer möglicherweise verminderten therapeutischen Wirkung von Hemgenix zu minimieren.

    - Dass hohe, bereits vorhandene neutralisierende Anti-AAV5-Antikörper die Wirksamkeit der Hemgenix-Therapie verringern können; vor der Hemgenix-Behandlung sollte daher der Titer des Patienten auf bereits vorhandene neutralisierende Anti-AAV5-Antikörper bestimmt werden.

    - Dass die Möglichkeit besteht, dass sie auf die Behandlung mit Hemgenix nicht ansprechen. Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen, sind weiterhin langfristigen Risiken ausgesetzt.

    - Dass die langfristige Wirksamkeit der Behandlung nicht vorhergesagt werden kann.

- Es ist nicht vorgesehen, Patienten, die nicht oder nicht mehr auf das Arzneimittel ansprechen, erneut damit zu behandeln.

- Dass die Patienten auf Faktor-IX-Inhibitoren getestet werden sollten, um die Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren zu überwachen.

- Erinnern Sie die Patienten daran, dass es wichtig ist, sich in ein Register einzutragen, um die Langzeitwirkungen zu verfolgen.

- Der behandelnde Arzt sollte dem Patienten den Patientenleitfaden und die Patientenkarte aushändigen.

Der Leitfaden für Patienten/Betreuer behandelt die folgenden Kernbotschaften:

- Es ist wichtig, den Nutzen und die Risiken der Hemgenix-Behandlung vollständig zu verstehen und zu wissen, was über die langfristigen Auswirkungen in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit bekannt ist bzw. noch nicht bekannt ist.

- Bevor eine Entscheidung über den Beginn der Therapie getroffen wird, wird der Arzt daher mit dem Patienten Folgendes besprechen:

  - Dass Hemgenix in einigen Fällen eine Behandlung mit Kortikosteroiden erfordert, um die Leberschäden, die dieses Arzneimittel hervorrufen kann, zu überwinden, und dass der Arzt sicherstellen muss, dass die Patienten für regelmäßige Blutuntersuchungen zur Verfügung stehen, um das Ansprechen auf Hemgenix zu überprüfen und die Gesundheit der Leber zu beurteilen. Die Patienten sollten den behandelnden Arzt über die derzeitige Einnahme von Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva informieren. Wenn der Patient keine Kortikosteroide einnehmen darf, kann der Arzt alternative Arzneimittel zur Behandlung von Leberproblemen empfehlen.

  - Eine bereits vorhandene starke Immunität gegen den Vektor kann die Wirksamkeit der Hemgenix-Therapie verringern; es wird erwartet, dass die Patienten vor der Hemgenix-Behandlung auf den Titer bereits vorhandener neutralisierender Anti-AAV5-Antikörper untersucht werden.

  - Dass nicht alle Patienten von einer Behandlung mit Hemgenix profitieren können. Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen, sind weiterhin langfristigen Risiken ausgesetzt.

  - Es wird erläutert, wie die wichtigen potenziellen Risiken der horizontalen und Keimbahnübertragung, der Entwicklung von Faktor-IX-Inhibitoren, Malignomen im Zusammenhang mit der Genomintegration von Vektoren und der Thromboembolie erkannt und durch regelmäßige Überwachung, wie sie von Ärzten empfohlen wird, minimiert werden können:

- Bei allen Symptomen, die auf ein thromboembolisches Ereignis hindeuten, sollte der Patient sofort einen Arzt aufsuchen.
- Männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter oder ihre Partnerinnen sollten ein Jahr lang nach der Verabreichung von Hemgenix eine Barriereverhütung anwenden.
- Hemgenix enthält eine virale Vektorkomponente die mit einem erhöhten Risiko für bösartige Tumore verbunden sein kann. Bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für ein hepatozelluläres Karzinom ist eine regelmäßige Leberüberwachung für mindestens 5 Jahre nach der Hemgenix-Behandlung erforderlich.
- Patienten sollten kein Blut, Sperma oder Organe, Gewebe und Zellen zur Transplantation spenden.

o Dass der Patient eine Patientenkarte erhält, die er bei jedem Arzt oder einer Krankenschwester vorzeigen muss, wenn er einen Arzttermin hat.

o Es ist wichtig, an dem Patientenregister teilzunehmen, um eine langfristige Überwachung von 15 Jahren zu gewährleisten.

Die Kernaussagen der Patientenkarte:

- Diese Karte soll das medizinische Fachpersonal darüber informieren, dass der Patient Hemgenix zur Therapie der Hämophilie B erhalten hat.
- Der Patient sollte die Patientenkarte einem Arzt oder einer Krankenschwester zeigen, wenn er einen Termin hat.
- Bei allen Symptomen, die auf ein thromboembolisches Ereignis hindeuten, sollte der Patient einen Arzt aufsuchen.
- Der Patient sollte regelmäßig Blutuntersuchungen und Untersuchungen nach Anweisung seines Arztes durchführen lassen.
- Die Karte sollte das medizinische Fachpersonal darauf hinweisen, dass der Patient mit Kortikosteroiden behandelt werden kann, um das Risiko einer Hepatotoxizität mit Hemgenix zu minimieren.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Tabelle 3-22: Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	**Fällig am**
Zur weiteren Charakterisierung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Etranacogen dezaparvovec bei erwachsenen Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ohne Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte sollte der Zulassungsinhaber den Abschlussbericht einer Studie aus einem Register gemäß einem vereinbarten Protokoll vorlegen.	31. Dezember 2044

Weitere Angaben im EPAR

Der EPAR enthält im Abschnitt 2.7 außerdem noch folgende Angaben hinsichtlich der Sicherheitsbedenken, des Pharmakovigilanzplans sowie der Maßnahmen zur Risikominimierung [4]:

Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-23: Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	• Hepatotoxizität • Infusionsreaktionen (einschließlich Überempfindlichkeit)
Wichtige potenzielle Risiken	• Malignititätsrisiko infolge einer Vektorintegration in die DNA von Körperzellen • Blutungen als Folge mangelnder Wirksamkeit aufgrund immunvermittelter Neutralisation des AAV5-Vektorkapsids • Thromboembolische Ereignisse • Keimbahnübertragung • Übertragung an Dritte (horizontale Übertragung) • Entwicklung von FIX-Inhibitoren
Fehlende Informationen	• Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung • Langzeitwirksamkeit • Anwendung bei weiblichen Patienten

Pharmakovigilanzplan

Tabelle 3-24: Übersicht über laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/ -Aktivitäten gemäß Pharmakovigilanzplan

Studie und Status	**Zusammenfassung der Ziele**	**Adressierte Sicherheitsbedenken**	**Meilensteine**	**Fälligkeitsdaten**
Kategorie 1 – Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind				
Nicht zutreffend.				
Kategorie 2 – Auferlegte obligatorische zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um besondere Verpflichtungen im Rahmen einer bedingten Genehmigung für das Inverkehrbringen oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen handelt				
Nicht zutreffend.				
Kategorie 3 – Notwendige zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
CSL222_3003 Extensionsstudie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Etranacogen dezaparvovec bei erwachsenen männlichen Patienten mit Hämophilie B, die im Rahmen der Studien CSL222_2001 (CT AMT-061-01) und CSL222_3001 (CT AMT-061-02) behandelt wurden Geplant	<u>Primäres Ziel</u> Bewertung der Langzeitsicherheit bei erwachsenen männlichen Patienten mit Hämophilie B, die in der Studie CSL222_2001 oder CSL222_3001 mit Etranacogen dezaparvovec behandelt wurden <u>Sekundäres Ziel</u> Untersuchung des Langzeitwirksamkeitsprofils bei erwachsenen männlichen Patienten mit Hämophilie B, die in der Studie CSL222_2001 oder CSL222_3001 mit Etranacogen dezaparvovec behandelt wurden	• Hepatotoxizität • Malignititätsrisiko infolge einer Vektorintegration in die DNA von Körperzellen • Thromboembolische Ereignisse • Entwicklung von FIX-Inhibitoren • Langzeitwirksamkeit	Jährliche Updates im DSUR	DLP: 19. August
			Interimsberichte	3-jährlich
			Finaler Bericht	31. März 2036

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
CSL222_5001 Befragung zur Untersuchung der Effektivität zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung (additional Risk Minimzation Measures, aRMM) für Hemgenix unter Verordnern innerhalb der EU Geplant	<u>Ziele:</u> 1. Bewertung der Kenntnis der HCP bezüglich der aRMM-Tools durch Abschätzung des Anteils der angesprochenen HCP, die den Erhalt der Tools bestätigen 2. Bewertung der Nutzung der aRMM-Tools durch die HCP durch Abschätzung des Anteils der angesprochenen HCP, die das Lesen und die Verwendung der Tools bestätigen 3. Bewertung des Wissens und des Verhaltens der HCP in Bezug auf die in den aRMM festgelegten Kernbotschaften durch Abschätzung des Anteils der angesprochenen HCP mit richtigen Antworten in Bezug auf Wissens- und Verhal-	• Hepatotoxizität • Malignititätsrisiko infolge einer Vektorintegration in die DNA von Körperzellen • Thromboembolische Ereignisse • Keimbahnübertragung • Übertragung an Dritte (horizontale Übertragung) • Entwicklung von FIX-Inhibitoren • Langzeitwirksamkeit	Start der Datensammlung	12 Monate nach dem kommerziellen Launch von Hemgenix (tatsächliches Datum ist noch festzulegen)
			Jährliche Updates	Es sind keine Interimsanalysen oder Fortschrittsberichte geplant.
			Finaler Bericht	6 Monate nach dem Ende der Befragung (tatsächliches Datum ist noch festzulegen)

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
	tensfragen in Bezug auf die in den aRMM festgelegten Kernbotschaften			

Tabelle 3-25: Zusätzliche Studien, deren primäres Studienziel die Untersuchung der Wirksamkeit von EtranaDez ist, in deren Rahmen aber ebenfalls Sicherheitsdaten erhoben werden

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Unsicherheiten	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
Wirksamkeitsstudien, welche Bedingungen der Zulassung sind				
CSL222_4001 Observationelle Langzeit-Follow-Up-Studie nach Zulassung zur Charakterisierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Hemgenix (Etranacogen dezaparvovec) bei Patienten mit Hämophilie B Geplant	<u>Primäres Ziel</u> Untersuchung des Langzeitwirksamkeitsprofils über 15 Jahre bei Erwachsenen mit Hämophilie B, die mit Hemgenix behandelt wurden oder eine kontinuierliche FIX-Prophylaxe erhalten <u>Sekundäres Ziel</u> Charakterisierung der Langzeitsicherheit über 15 Jahre bei Erwachsenen mit Hämophilie B, die mit Hemgenix behandelt wurden oder eine kontinuierliche	Langzeitwirksamkeit Ebenfalls adressierte Sicherheitsbedenken: • Hepatotoxizität • Infusionsreaktionen (einschließlich Überempfindlichkeit) • Malignititätsrisiko infolge einer Vektorintegration in die DNA von Körperzellen • Blutungen als Folge mangelnder Wirksamkeit aufgrund immunvermittelter Neutralisation des	Protokolleinreichung	31. März 2023
			Beginn der Datensammlung	30. September 2023
			Berichte über den Studienfortschritt	Jährlich
			Interimsberichte	3-jährlich nach 3, 6, 9, 12, 15 und 18 Jahren
			Einreichung des finalen Studienberichts	31. Dezemer 2044

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Unsicherheiten	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
	FIX-Prophylaxe erhalten	AAV5-Vektorkapsids • Thromboembolische Ereignisse • Keimbahnübertragung • Übertragung an Dritte (horizontale Übertragung) • Entwicklung von FIX-Inhibitoren • Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung • Anwendung bei weiblichen Patienten		
Wirksamkeitsstudien, welche spezifische Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer Zulassung unter besonderen Bedingungen oder unter außergewöhnlichen Umständen sind				
CSL222_2001 / CT-AMT-061-01 Offene, einarmige, multizentrische Phase 2b Einzeldosis-Studie zur Bestätigung des FIX-Aktivitätsspiegels von an erwachsene Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B verabreichtem AAV5-Vektor, der die Padua-Variante eines Kodon-optimierten humanen FIX-Gens enthält (AAV5 hFIX Padua) Laufend	<u>Primäres Ziel</u> Bestätigung, dass eine Einzeldosis AMT-061 von 2 x 10^{13} gc/kg zu FIX-Aktivitätsspiegeln von ≥ 5 % innerhalb von 6 Wochen nach der Verabreichung führt <u>Sekundäres Ziel</u> Bewertung der weiteren Wirksamkeit und Sicherheit von 2 x 10^{13} gc/kg AMT-061	Langzeitwirksamkeit	Finaler Studienbericht	30. Juni 2024
CSL222_3001 / CT-AMT-061-02 Offene, multizentrische, multinationale Phase 3 Einzeldosis-Studie zur Un-	<u>Primäres Ziel</u> Beweis, dass eine Einzeldosis AMT-061 von 2 x 10^{13} gc/kg während der	Langzeitwirksamkeit	Finaler Studienbericht	31. Oktober 2025

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Unsicherheiten	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
tersuchung von an erwachsene Patienten mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B verabreichtem AAV5-Vektor, der die Padua-Variante eines Kodon-optimierten humanen FIX-Gens enthält (AAV5 hFIX Padua) Laufend	52 Wochen nach Etablierung einer stabilen FIX-Expression (Monate 6 bis 18) nach der Behandlung (AMT-061) im Vergleich zu kontinuierlicher FIX-Routineprophylaxe während der Lead-In-Phase gleichwertig ist, gemessen mittels der ABR <u>Sekundäres Ziel</u> Nachweis zusätzlicher Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte der systemischen Anwendung von AMT-061			
CSL222_4001 Observationelle Langzeit-Follow-Up-Studie nach Zulassung zur Charakterisierung der Sicherheit und Wirksamkeit von Hemgenix (Etranacogen dezaparvovec) bei Patienten mit Hämophilie B Geplant	<u>Primäres Ziel</u> Untersuchung des Langzeitwirksamkeitsprofils über 15 Jahre bei Erwachsenen mit Hämophilie B, die mit Hemgenix behandelt wurden oder eine kontinuierliche FIX-Prophylaxe erhalten <u>Sekundäres Ziel</u> Charakterisierung der Langzeitsicherheit über 15 Jahre bei Erwachsenen mit Hämophilie B, die mit Hemgenix behandelt wurden oder eine konti-	Wirksamkeit unabhängig vom Titer an neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpern	Protokolleinreichung	31. März 2023
			Bericht zur 1-Jahres-Interimsanalyse, nachdem die ersten 50 Probanden in die Studie CSL222_4001 aufgenommen wurden.	31. Dezember 2026

Studie und Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Unsicherheiten	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
	nuierliche FIX-Prophylaxe erhalten			

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-26: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Hepatotoxizität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Leitfaden für HCP, Leitfaden für Patienten, Patientenkarte	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Fragebogen zur Hepatotoxizität Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Studie CSL222_4001 • Studie CSL222_5001 • Studie CSL222_3003 • Studie CSL222_2001 • Studie CSL222_3001
Infusionsreaktionen (einschließlich Überempfindlichkeit)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Studie CSL222_4001 • Studie CSL222_2001 • Studie CSL222_3001
Malignititätsrisiko infolge einer Vektorintegration in die DNA von Körperzellen	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Fragebogen zur Lebermalignität von Hemgenix

Sicherheitsbedenken	**Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Pharmakovigilanz-Aktivitäten**
	Leitfaden für HCP, Leitfaden für Patienten, Patientenkarte	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Studie CSL222_4001 • Studie CSL222_3003 • Studie CSL222_5001 • Studie CSL222_2001 • Studie CSL222_3001
Blutungen als Folge mangelnder Wirksamkeit aufgrund immunvermittelter Neutralisation des AAV5-Vektorkapsids	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Studie CSL222_4001 • Studie CSL222_2001 • Studie CSL222_3001
Thromboembolische Ereignisse	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Leitfaden für HCP, Leitfaden für Patienten, Patientenkarte	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Fragebogen zu thromboembolischen Ereignissen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Studie CSL222_4001 • Studie CSL222_3003 • Studie CSL222_5001 • Studie CSL222_2001 • Studie CSL222_3001
Keimbahnübertragung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitte 4.2, 4.4, 4.6 Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Leitfaden für HCP, Leitfaden für Patienten, Patientenkarte	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Studie CSL222_4001 • Studie CSL222_5001 • Studie CSL222_2001 • Studie CSL222_3001

Sicherheitsbedenken	**Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Pharmakovigilanz-Aktivitäten**
Übertragung an Dritte (horizontale Übertragung)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitte 4.4, 5.2 Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Leitfaden für HCP, Leitfaden für Patienten, Patientenkarte	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Studie CSL222_4001 • Studie CSL222_5001 • Studie CSL222_2001 • Studie CSL222_3001
Entwicklung von FIX-Inhibitoren	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitte 4.1, 4.2, 4.4, 4.8 Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Leitfaden für HCP, Leitfaden für Patienten, Patientenkarte	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Studie CSL222_4001 • Studie CSL222_3003 • Studie CSL222_5001 • Studie CSL222_2001 • Studie CSL222_3001
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 5.2 Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Fragebogen zur Hepatotoxizität Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie CSL222_4001
Langzeitwirksamkeit	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitte 4.2, 4.4 (Risiko von Kanzerogenität) Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Leitfaden für HCP, Leitfaden für Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: • Studie CSL222_4001 • Studie CSL222_3003 • Studie CSL222_5001 • Studie CSL222_2001 • Studie CSL222_3001

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Anwendung bei weiblichen Patienten	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: SmPC Abschnitte 4.2, 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) Rechtsstatus: verschreibungspflichtiges Arzneimittel Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, welche über das Berichten von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Studie CSL222_4001

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden der EPAR einschließlich seiner Anhänge sowie die Fachinformation von EtranaDez verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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 10^{13} Genomkopien/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2023.
2. European Medicines Agency (EMA) 2023. EPAR Produktinformation - Anhang II.
3. European Medicines Agency (EMA) 2023. EPAR Produktinformation - Anhang IV.
4. European Medicines Agency (EMA) 2022. Assessment report - Hemgenix (INN: etranacogene dezaparvovec). Procedure no. EMEA/H/C/004827/0000.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Die nachfolgenden Angaben wurden der aktuell gültigen Fachinformation von EtranaDez entnommen [1].

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Hemmkörperbestim-mung	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. (Seite 1, Abschnitt 4.1) Hemgenix sollte nur an Patienten verabreicht werden, die nachweislich keine Faktor-IX-Inhibitoren aufweisen. (Seite 1, Abschnitt 4.2) Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Verabreichung von Etranacogen dezaparvovec bei Patienten vor, die Faktor-IX-Inhibitoren haben oder hatten. Es ist nicht bekannt, ob oder inwieweit solche vorbestehenden Faktor-IX-Inhibitoren die Sicherheit oder Wirksamkeit von Hemgenix	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		beeinflussen können. Bei Patienten mit Faktor-IX-Inhibitoren in der Vorgeschichte ist eine Behandlung mit Hemgenix nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.1). (Seite 4, Abschnitt 4.4)	
2	Test auf AAV5-Antikörper	Darüber hinaus sollten vor der Verabreichung von Hemgenix eine Basisuntersuchung der Lebergesundheit und eine Untersuchung auf bereits vorhandene neutralisierende Anti-AAV5-Antikörper durchgeführt werden; siehe Abschnitt 4.4. (Seite 1, Abschnitt 4.2) Vor der Behandlung mit Hemgenix sollte der Titer auf bereits vorhandene neutralisierende Anti-AAV5-Antikörper bei den Patienten bestimmt werden. (Seite 2, Abschnitt 4.4)	Ja
3	Lebergesundheit und Leberzellkarzinome	Darüber hinaus sollten vor der Verabreichung von Hemgenix eine Basisuntersuchung der Lebergesundheit und eine Untersuchung auf bereits vorhandene neutralisierende Anti-AAV5-Antikörper durchgeführt werden; siehe Abschnitt 4.4. (Seite 1, Abschnitt 4.2) Die Sicherheit und Wirksamkeit von Etranacogen dezaparvovec wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Etranacogen dezaparvovec ist kontraindiziert bei Patienten mit akuten oder nicht kontrollierten chronischen Leberinfektionen oder bei Patienten mit bekannter fortgeschrittener Leberfibrose oder -zirrhose (siehe Abschnitt 4.3). Dieses Arzneimittel wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit anderen schwerwiegenden Lebererkrankungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). (Seite 1, Abschnitt 4.2) Kontraindikation: Patienten mit bekannter fortgeschrittener Leberfibrose oder -zirrhose (siehe Abschnitt 4.4). (Seite 2, Abschnitt 4.3) Vor der Behandlung mit Hemgenix sollten die Lebertransaminasen des Patienten bestimmt und ein Leber-	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Ultraschall sowie eine Elastographie durchgeführt werden. Dies beinhaltet: • Enzymtests (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST], alkalische Phosphatase [ALP] und Gesamtbilirubin). Die Ergebnisse der ALT-Bestimmung sollten spätestens innerhalb von 3 Monaten vor der Behandlung vorliegen. Zudem sollte die ALT-Bestimmung mindestens einmal vor der Verabreichung von Hemgenix wiederholt werden, um den ALT-Ausgangswert des Patienten zu ermitteln. • Ultraschalluntersuchung und Elastographie der Leber, die maximal 6 Monate vor der Verabreichung von Hemgenix durchgeführt wurden. (Seite 2, Abschnitt 4.4) 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 Hemgenix regelmäßig (z. B. jährlich) auf erhöhte Alpha-Fetoprotein-Werte (AFP) untersucht werden (siehe auch Abschnitt 4.3). (Seite 4, Abschnitt 4.4)	
4	Ausschluss aktiver Infektionen	Kontraindikation: Aktive Infektionen, sowohl akute wie unkontrollierte chronische. (Seite 2, Abschnitt 4.3) Es liegen keine klinischen Erfahrungen für die Anwendung von Etranacogen dezaparvovec bei Patienten mit akuten Infektionen (wie akute Atemwegsinfektionen oder akute Hepatitis) oder unkontrollierten chronischen Infektionen (wie aktive chronische Hepatitis B) vor. Es ist möglich, dass solche akuten oder unkontrollierten Infektionen das	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Ansprechen auf Hemgenix beeinflussen und dessen Wirksamkeit verringern und/oder Nebenwirkungen verursachen können. Bei Patienten mit solchen Infektionen ist eine Behandlung mit Hemgenix nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.3). (Seite 4, Abschnitt 4.4)	
5	Infusion	Hemgenix wird als intravenöse Einzeldosis-Infusion nach Verdünnung der erforderlichen Dosis mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung verabreicht. (Seite 1, Abschnitt 4.2)	Ja
6	Monitoring von FIX-Aktivität und Leber nach der Behandlung	Nach der Verabreichung von Hemgenix sollten die Transaminasen engmaschig überwacht werden, z. B. einmal pro Woche für mindestens 3 Monate. (Seite 2, Abschnitt 4.4) Nach der Verabreichung wird die Überwachung der Faktor-IX-Aktivität (z. B. wöchentlich für 3 Monate) empfohlen, um das Ansprechen des Patienten auf Etranacogen dezaparvovec zu verfolgen. (Seite 1, Abschnitt 4.2) In den ersten 3 Monaten nach der Verabreichung von Hemgenix besteht der Zweck der Leber- und Faktor-IX-Überwachung darin, einen Anstieg der ALT zu erkennen, der von einer verringerten Faktor-IX-Aktivität begleitet sein und auf die Notwendigkeit hinweisen kann, eine Kortikosteroidbehandlung einzuleiten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Ab dem 4. Monat nach Verabreichung sollen die Leberfunktion und das Faktor-IX-Monitoring zur routinemäßigen Beurteilung der Lebergesundheit bzw. des Blutungsrisikos eingesetzt werden. (Seite 2, Abschnitt 4.4) Nach der Verabreichung sollten die ALT- und Faktor-IX-Aktivitätswerte des Patienten gemäß Tabelle 1 überwacht werden. Um die Interpretation von ALT-Ergebnissen zu erleichtern, sollte die Überwachung von ALT von einer Überwachung von	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		AST und Kreatinphosphokinase (CPK) begleitet werden, um andere Ursachen für eine ALT-Erhöhung auszuschließen (einschließlich potenziell hepatotoxischer Arzneimittel oder Wirkstoffe, Alkoholkonsum oder anstrengende körperliche Betätigung). (Seite 3, Abschnitt 4.4) → In den ersten 3 Monaten wöchentlich, in den Monaten 4 bis 12 (im 1. Jahr) alle 3 Monate, Im 2. Jahr alle 6 Monate (Erwägung häufigerer Überwachung bei Patienten mit FIX-Aktivität ≤ 5 IE/dl) (Seite 3, Abschnitt 4.4)	

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Fachinformation hat den Stand vom Februar 2023 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Mit Ausnahme der Testung auf AAV5-Antikörper und der Elastographie sind alle relevanten zusätzlichen Leistungen bereits im EBM-Katalog reflektiert.

Die Testung auf AAV5-Antikörper erfolgt mittels *in-vitro*-Neutralisationstest und wird zentral durch den Laboranbieter Precision for Medicine Inc., Maryland, USA durchgeführt. Die Kosten für den Test trägt der pharmazeutische Unternehmer CSL Behring, d. h. die Durchführung erfolgt nicht zu Lasten der GKV.

Da die Elastographie gemäß der Fachinformation von EtranaDez eine zwingend erforderliche ärztliche Leistung darstellt, die derzeit lediglich als Individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) zur Verfügung steht, ist diese derzeit nicht im EBM-Katalog reflektiert. Daher ist hier eine entsprechende Berücksichtigung im EBM-Katalog aus Sicht von CSL Behring erforderlich.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Stand EBM-Katalog: 4. Quartal 2022 [2]

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. CSL Behring GmbH 2023. Fachinformation Hemgenix 1 x 10^{13} Genomkopien/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2022. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2022.