

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Hemgenix 1 × 10¹³ Genomkopien/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Etranacogen dezaparvec ist ein Gentherapeutikum, das den menschlichen Gerinnungsfaktor IX exprimiert. Es handelt sich um einen nicht-replizierenden, rekombinanten Vektor auf der Basis des Adeno-assoziierten Virus Serotyp 5 (AAV5), der eine kodon-optimierte cDNA der menschlichen Gerinnungsfaktor IX-Variante R338L (FIX-Padua) unter der Kontrolle eines leberspezifischen Promotors (LP1) enthält. Etranacogen dezaparvec wird mittels rekombinante DNA-Technologie in Insektenzellen hergestellt.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ein Milliliter an Etranacogen dezaparvec enthält 1 × 10¹³ Genomkopien (gk).

Eine Durchstechflasche enthält ein extrahierbares Volumen von 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit insgesamt 1 × 10¹⁴ Genomkopien.

Die Gesamtzahl der Durchstechflaschen in jeder Packung entspricht dem Dosierungsbedarf für den betreffenden Patienten, abhängig vom Körpergewicht des Patienten (siehe Abschnitte 4.2 und 6.5).

Hilfsstoffe mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 35,2 mg Natrium pro Durchstechflasche (3,52 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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.

4.2 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 durchgeföhrt werden; siehe Abschnitt 4.4.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Hemgenix ist eine Einzeldosis von 2 × 10¹³ gk/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-dezaparvec-Behandlung kann innerhalb mehrerer Wochen nach der Verabreichung erfolgen (siehe Abschnitt 5.1). Daher kann eine hämostatische Unterstützung mit exogenem humanem Faktor IX in den ersten Wochen nach der Etranacogen-dezaparvec-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 dezaparvec 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 dezaparvec bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Niereninsuffizienz wurden 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 dezaparvec wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Etranacogen dezaparvec 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 dezaparvec 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 dezaparvec 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, soll-

te die Etranacogen-dezaparovec-Lösung innerhalb der Haltbarkeitsdauer der verdünnten Etranacogen-dezaparovec-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.

4.3 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).

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 dezaparovec 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 dezaparovec 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 Monate 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 Bildung 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 dezaparovec wurden vorübergehende, asymptomatische und überwiegend leichte Erhöhungen der Lebertransaminasen beobachtet, am häufigsten in den ersten 3 Monaten nach der Verabreichung von Etranacogen dezaparovec. 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 Leberenzym erhöhungen entwickelt haben, bis die Leberenzymwerte auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt sind.

Die Sicherheit von Etranacogen dezaparovec 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 den Zeitrahmens in dem Entscheidung 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-Erhöhen auszuscheiden (einschließlich potenziell hepatotoxischer Arzneimittel oder Wirkstoffe, Alkoholkonsum oder anstrengende körperliche Betätigung). Basierend auf den ALT-Erhöhen des Patienten kann eine Behandlung mit Kortikosteroiden indiziert sein (siehe Kortikosteroid-Schema). Während des Ausschleichens der Kortikosteroide wird eine Überwachung im wöchentlichen Rhythmus oder gemäß klinischer Indikation 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..

Siehe Tabelle 1

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 dezaparovec 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-Erhöhen, 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.

Siehe Tabelle 2

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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Alle 12 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 die 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-Erhöhen (beispielsweise potenziell hepatotoxische Arzneimittel oder Wirkstoffe, Alkoholkonsum oder körperliche Anstrengung) auszuschließen.

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

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

sche 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-dezaparvovec-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 Behand-

lung 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 endogene 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).

Malignitätsrisiko infolge einer Vektorintegration

Eine Integrationsstellenanalyse wurde an Leberproben eines Patienten durchgeführt, der in klinischen Studien mit Hemgenix be-

handelt 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 eine 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“.

4.5 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 potenziel-

le 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 dezaparovec unter diesen Umständen wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Vor der Verabreichung von Etranacogen dezaparovec 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 dezaparovec sollten Ärzte berücksichtigen, dass die Wirksamkeit von Etranacogen dezaparovec möglicherweise reduziert wird und das Risiko für schwerwiegendere hepatische Reaktionen, insbesondere im ersten Jahr nach der Verabreichung von Etranacogen dezaparovec (siehe Abschnitt 4.4) erhöht wird.

Wechselwirkungen mit Wirkstoffen, die die Plasmakonzentrationen 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-Behandlungsschema verringern oder ihre Nebenwirkungen verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Impfungen

Vor der Infusion von Etranacogen dezaparovec 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.

4.6 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 dezaparovec vor-

übergehend transgene DNA im Sperma nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Nach Verabreichung von Etranacogen dezaparovec müssen für 12 Monate zeugungsfähige Patienten und ihre Partnerinnen im gebärfähigen Alter mit Hilfe eine 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 dezaparovec 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 dezaparovec 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).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Infusion von Etranacogen dezaparovec kann einen geringen Einfluss auf die Ver-

kehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Aufgrund möglicher Nebenwirkungen wie vorübergehendem Schwindel, Müdigkeit und Kopfschmerzen, die kurz nach der Verabreichung von Etranacogen dezaparovec 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).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in klinischen Studien mit Etranacogen dezaparovec 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 grippe-ähnliche Erkrankungen (sehr häufig; 14% der Patienten)..

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Tabelle 3 zeigt die Übersicht der UAW aus klinischen Studien mit Etranacogen dezaparovec 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.

Siehe Tabelle 3

Auffälligkeiten von Leberwerten

In Tabelle 4 werden Auffälligkeiten im Leberlabor nach Verabreichung von Hemgenix dargestellt. ALT-Erhöhungen werden näher

Tabelle 3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus klinischen Studien mit Etranacogen dezaparovec

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 %).

beschrieben, da sie mit einer verminderten Faktor-IX-Aktivität einhergehen und auf die erforderliche Einleitung einer Kortikosteroidbehandlung hinweisen können (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

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

Eine erwartete, anhaltende humorale Immunantwort auf das infundierte AAV5-Kapsid wurde bei allen mit Etranacogen dezaparovec behandelten Patienten beobachtet. Die Anti-AAV5-Antikörperspiegel stiegen bis Woche 3 nach der Verabreichung über die obere Quantifizierungsgrenze von 1:8748 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.

4.9 Überdosierung

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

Tabelle 4. Auffällige Leberwerte bei Patienten, denen in klinischen Studien 2 × 10¹³ gc/kg Körpergewicht Etranacogen dezaparovec verabreicht wurde

Erhöhte Laborparameter ^a	Anzahl der Patienten (%) N = 57
ALT-Anstieg > ULN^b	23 (40.4%)
> ULN – 3,0 × ULN ^c	17 (29.8%)
> 3,0 – 5,0 × ULN ^d	1 (1.8%)
> 5,0 – 20,0 × ULN ^e	1 (1.8%)
AST-Anstieg > ULN^b	24 (42.1%)
> ULN – 3,0 × ULN ^c	19 (33.3%)
> 3,0 – 5,0 × ULN ^d	4 (7.0%)
Bilirubin-Anstieg > ULN^b	14 (24.6%)
> ULN – 1,5 × 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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Blutgerinnungsfaktoren, ATC-Code: B02BD16

Wirkmechanismus

Etranacogen dezaparovec ist ein Gentherapieprodukt, mit dem eine Kopie der kodierenden DNA-Sequenz des menschlichen Faktors IX in Hepatozyten eingebracht werden soll, um die Ursache der Hämophilie-B-Erkrankung zu beheben. Etranacogen dezaparovec besteht aus einer Codon-optimierten kodierenden DNA-Sequenz der Gain-of-Function-Padua-Variante des menschlichen Faktors IX (hFIXco-Padua), die unter Kontrolle des leberspezifischen LP1-Promoters steht und in den nicht replizierenden rekombinanten Adeno-assoziierten viralen Vektor des Serotyps 5 (AAV5) eingebaut ist (AAV5). Nach einmaliger intravenöser Infusion zielt Etranacogen dezaparovec bevorzugt auf Leberzellen ab, in denen die Vektor-DNA fast ausschließlich in episomaler Form vorliegt (siehe Abschnitt 5.3 unten). Nach der Transduktion steuert Etranacogen dezaparovec die langfristige leberspezifische Expression des Faktor-IX-Padua-Proteins. Infolgedessen verbessert Etranacogen dezaparovec den Mangel an zirkulierender prokoagulatorischer Faktor-IX-Aktivität bei Patienten mit Hämophilie B teilweise oder vollständig.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Etranacogen dezaparovec als Einzeldosis wurde in zwei prospektiven, offenen, einarmigen Studien, einer in den USA durchgeführten Phase-IIb-Studie und einer in den USA, Großbritannien und der EU durchgeführten multinationalen Phase-III-Studie untersucht. In beide Studien wurden erwachsene männliche Patienten (Körpergewichtsbereich: 58 bis 169 kg) mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B (≤ 2% der Faktor-IX-Aktivität; N = 3 in Phase 2b und N = 54 in Phase 3) aufgenommen, die eine intravenö-

se Einzeldosis von 2 × 10¹³ gc/kg Körpergewicht Etranacogen dezaparovec erhielten und in einen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren eintraten.

In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie schlossen insgesamt N = 54 männliche Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Hämophilie B im Alter von 19 bis 75 Jahren bei Aufnahme (n = 47 ≥ 18 und < 65 Jahre; n = 7 ≥ 65 Jahre) eine ≥ 6-monatige Beobachtungs-Lead-In-Phase mit einer standardmäßigen Faktor-IX-Prophylaxe ab. Danach erhielten die Patienten eine einmalige intravenöse Dosis von Etranacogen dezaparovec. Nach der Behandlung fanden regelmäßig Nachuntersuchungen statt, wobei 53/54 Patienten mindestens 18 Monate nachuntersucht wurden. Ein zum Screeningzeitpunkt 75 Jahre alter Patient starb 15 Monate nach der Behandlung an einem kardiogenen Schock nach der Behandlung, ein Ereignis, das nachweislich nicht mit der Behandlung zusammenhing. Die verbleibenden 53/54 Patienten setzten die Nachbeobachtung für insgesamt 5 Jahre nach der Dosisgabe fort. Davon erhielt 1 Patient aufgrund einer Infusionsreaktion während der Infusion nur eine Teildosis (10%) Etranacogen dezaparovec. Alle Patienten erhielten eine prophylaktische Faktor-IX-Ersatztherapie vor der Behandlung mit Etranacogen dezaparovec. Vorbestehende neutralisierende Anti-AAV5 Antikörper waren bei 21/54 (38,9%) Patienten bei Studienbeginn nachweisbar. Das primäre Wirksamkeitsziel für die Phase-III-Studie war die Beurteilung der Reduktion der annualisierten Blutungsrate (ABR) zwischen Monat 7 und 18 nach der Verabreichung, d.h. nach dem Erreichen einer stabilen Faktor-IX-Expression bis Monat 6 nach der Verabreichung, im Vergleich zum Lead-In-Beobachtungszeitraum. Zu diesem Zweck wurden alle Blutungsepisoden, unabhängig von der Beurteilung durch den Prüfarzt, berücksichtigt. Die Wirksamkeitsergebnisse zeigten eine Überlegenheit von Etranacogen dezaparovec gegenüber

der kontinuierlichen routinemäßigen Faktor-IX-Prophylaxe (siehe Tabelle 5).

Siehe Tabelle 5

Nach einer Einzeldosis Etranacogen dezaparvec wurden klinisch relevante Erhöhungen der Faktor-IX-Aktivität beobachtet, gemessen mittels des (aPTT-basierten) Einstufenassays (siehe Tabelle 6). Die Faktor-IX-Aktivität wurde auch mit einem chromogenen Assay gemessen und die Ergebnisse waren niedriger als die Ergebnisse des (aPTT-basierten) Einstufenassays wobei das mittlere Verhältnis der Faktor-IX-Aktivitätsbestimmung von chromogenem zum Einstufenassay von Monat 6 bis Monat 24 nach der Verabreichung zwischen 0,408 und 0,547 lag.

Siehe Tabelle 6

Der Beginn der Faktor-IX-Proteinexpression nach der Verabreichung war ab der ersten nicht kontaminierten Messung in Woche 3 nachweisbar. Im Allgemeinen folgte das kinetische Profil des Faktor-IX-Proteins während des Zeitraums nach der Behandlung einem ähnlichen Trend wie die Faktor-IX-Aktivität, obwohl es stärker variierte. Die Analyse der Wirkdauer der Faktor-IX-Aktivität belegte eine stabile Faktor-IX-Spie-

Tabelle 5. Blutungsereignisse und annualisierte Blutungsraten

Anzahl	≥ 6 Monate Lead-In-Phase FAS (N = 54)	7–18 Monate nach der Verabreichung FAS (N = 54)	≥ 6 Monate Lead-In-Phase (N = 53) ^{***}	7–18 Monate nach der Verabreichung (N = 53) ^{***}
Anzahl der Patienten mit Blutungen	40 (74,1 %)	20 (37,0 %)	40 (75,5 %)	19 (35,8 %)
Anzahl der Patienten ohne Blutungen	14 (25,9 %)	34 (63,0 %)	13 (24,5 %)	34 (64,2 %)
Anzahl der Blutungen	136	54	136	49
Anzahl der Personenjahre für Blutungsereignisse	33,12	49,78		
Adjustierte [*] ABR ^{**} (95 %-KI) für jegliche Blutungen	4,19 (3,22; 5,45)	1,51 (0,81; 2,82)	3,89 (2,93; 5,16)	1,07 (0,63; 1,82)
ABR-Reduktion (Lead-In- zu Nachbeobachtungsphase) 2-seitiges 95%iges Wald-KI 1-seitiger p-Wert ^{****}	-	64 % (36 %, 80 %) 0,0002		72 % (57 %, 83 %) p < 0,0001
Anzahl der Patienten mit schweren Blutungen	10 (18,5 %)	7 (13 %)	-	-
Anzahl der Patienten mit sehr schweren Blutungen	3 (5,6 %)	2 (3,7 %)	-	-
Adjustierte ABR für spontane Blutungen 1-seitiger p-Wert	1,52	0,44 p = 0,0034	-	-
Adjustierte ABR für Gelenkblutungen 1-seitiger p-Wert	2,35	0,51 p < 0,0001	-	-
Adjustierte ABR für traumatische Blutungen 1-seitiger p-Wert	2,09	0,62 p < 0,0001	-	-

Abkürzungen: ABR = annualisierte Blutungsrate; FAS = vollständiges Analyseset: Alle 54 mit Etranacogen dezaparvec behandelte Patienten; KI = Konfidenzintervall

^{*} Adjustierte ABR: Die adjustierte ABR-Rate und der Vergleich der ABR zwischen der Lead-In- und der Nachbeobachtungsphase wurden anhand einer statistischen Modellierung geschätzt (d. h. anhand eines verallgemeinerten Schätzgleichungsmodells mit wiederholten Messungen und negativer Binomialregression unter Berücksichtigung des gepaarten Studiendesigns mit einem Offset-Parameter zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Erfassungszeiträume. Der Behandlungszeitraum wurde als kategorische Kovariate einbezogen.)

^{**} Die ABR wurde von Monat 7 bis Monat 18 nach der Etranacogen-dezaparvec-Infusion gemessen, wodurch sichergestellt wurde, dass dies den Zeitraum der Steady-State-Faktor-IX-Expression des Transgens darstellte.

^{***} Die Populationsdaten umfassen alle behandelten Patienten mit Ausnahme eines Patienten mit einem bereits vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpertiter von 1:3212, der nicht auf die Behandlung ansprach, d. h. nach der Verabreichung keinen Anstieg Faktor-IX-Expression und -Aktivität zeigte..

^{****} 1-seitiger p-Wert ≤ 0,025 für Nachbeobachtung/Lead-In < 1 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Tabelle 6. Nicht kontaminierte² Faktor-IX-Aktivität nach 6, 12, 18 und 24 Monaten (FAS; (aPTT-basierter) Einstufenassay)

	Baseline ¹ (N = 54) ²	6 Monate nach der Verabreichung (N = 51) ²	12 Monate nach der Verabreichung (N = 50) ^{2#}	18 Monate nach der Verabreichung (N = 50) ²	24 Monate nach der Verabreichung ⁵ (N = 50) ²
Mittelwert % (SD)	1,19 (0,39)	38,95 (18,72)	41,48 (21,71)	36,90 (21,40)	36,66 (18,96)
Median % (min., max.)	1,0 (1,0; 2,0)	37,30 (8,2; 97,1)	39,90 (5,9; 113,0)	33,55 (4,5; 122,9)	33,85 (4,7; 99,2)
Veränderung gegenüber Baseline Kleinste-Quadrate (LS) Mittelwert (SE) ³ 95 %-KI: 1-seitiger p-Wert ⁴	N. A.	36,18 (2,432) 31,41; 40,95 p < 0,0001	38,81 (2,442) 34,01; 43,60 p < 0,0001	34,31 (2,444) 29,52; 39,11 p < 0,0001	34,13 (2,325) 29,57; 38,69 p < 0,0001

Abkürzungen: aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; KI = Konfidenzintervall; FAS = vollständiges Analyseset: Alle 54 mit Etranacogen dezaparvec behandelten Patienten; LS = kleinste Quadrate; max. = Maximum; min = Minimum; N. A. = nicht anwendbar; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler.

¹ Baseline: Die Faktor-IX-Aktivität vor Therapiestart wurde basierend auf dem auf dem Prüfbogen dokumentierten Schweregrad in der Krankenakte der Hämophilie B des Patienten ermittelt. Wenn der Patient einen dokumentierten schweren Faktor-IX-Mangel (Faktor-IX-Plasmaspiegel < 1 %) hatte, wurde sein Faktor-IX-Aktivitätsspiegel zum Therapiestart mit 1 % angenommen. Wenn der Patient einen dokumentierten mittelschweren Faktor-IX-Mangel (Faktor-IX-Plasmaspiegel ≥ 1 % und ≤ 2 %) hatte, wurde ein Ausgangs-Faktor-IX-Aktivitätsspiegel von 2 % angenommen.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung der Tabelle

- ² Nicht kontaminiert: Die innerhalb von 5 Halbwertszeiten nach exogener Anwendung von Faktor-IX-Präparaten entnommenen Blutproben wurden ausgeschlossen. Bei der Bestimmung der Kontamination wurden sowohl Datum als auch Uhrzeit der exogenen Faktor-IX-Anwendung wie auch der Blutproben berücksichtigt. Bei Patienten, für die nach der Behandlung keine unkontaminierten Werte im Zentrallabor gemessen werden konnten, wurde die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für diese Analyse mit Null angesetzt, und die jeweiligen Werte nach dem Ausgangswert wurden mit dem Ausgangswert gleichgesetzt. Der Baseline-Faktor-IX wurde auf Grundlage des im Prüfbogen aus der Krankenakte dokumentierten Hämophilie-B-Schweregrad der Patienten festgelegt. Das FAS umfasste 1 Patient, der nur 10 % der geplanten Dosis erhielt, 1 Patient, der 15 Monate nach der Behandlung aufgrund einer nicht damit zusammenhängenden Begleiterkrankung verstarb, 1 Patient mit einem vorbestehenden Titer neutralisierender Anti-AAV5-Antikörper von 1:3212, der nicht auf die Behandlung ansprach, und 1 Patient mit Kontamination mit exogenem Faktor-IX. Dementsprechend umfassten die Populationsdaten 54 bis 50 Patienten mit nicht kontaminierten Proben.
- ³ Least Squares Mean (SE): Mittelwert aus einem linearen gemischten Modell mit wiederholten Messungen und Studienbesuchstermin. als kategorische Kovariate.
- ⁴ Einseitiger p-Wert ≤ 0,025 für die Nachbeobachtung gegenüber Lead-In wurde als statistisch signifikant angesehen.
- ⁵ Für Monat 24 basierten die Daten auf einer Ad-hoc-Analyse und der p-Wert wurde nicht um die Multiplizität bereinigt.

gel von 6 Monaten bis 24 Monaten. Die Analyse der Wirkdauer nach Verabreichung von Etranacogen dezaparvec zeigte einen ähnlichen Trend für die Faktor-IX-Aktivität wie für den unmittelbaren Vorläufer, die rAAV5-hFIX-Gentherapie, die für den humanen Wildtyp-Faktor-IX kodiert und für den nach Verabreichung in einer vorangegangenen klinischen Studie eine stabile Faktor-IX-Aktivität von 6 Monaten bis 5 Jahren zeigte (siehe Abschnitt 5.3)

Während insgesamt eine numerisch niedrigere mittlere Faktor-IX-Aktivität bei Patienten mit vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpern beobachtet wurde, wurde keine klinisch bedeutsame Korrelation zwischen dem vorbestehenden Anti-AAV5-Antikörpertiter der Patienten und ihrer Faktor-IX-Aktivität 18 Monate nach der Verabreichung festgestellt (siehe Tabelle 7). Bei 1 Patienten mit einem vorbestehenden Titer von 1:3212 für Anti-AAV5-Antikörper beim Screening wurde kein Ansprechen auf die Behandlung mit Etranacogen dezaparvec beobachtet, und es kam zu keiner Expression und Aktivität von Faktor IX.

Siehe Tabelle 7

Die Studie belegte auch die Überlegenheit von Etranacogen dezaparvec 18 Monate nach der Dosis gegenüber der standardmäßigen exogenen Faktor-IX-Prophylaxe in der Lead-In-Phase (siehe Tabelle 8). Die ABR für mit Faktor IX behandelte Blutungsereignisse im Monat 7 bis 18 nach der Verabreichung von Etranacogen dezaparvec wurde um 77 % reduziert (siehe Tabelle 5).

Siehe Tabelle 8 auf Seite 9

Der durchschnittliche Verbrauch an Faktor-IX-Ersatztherapie sank signifikant um 248.825,0 IE/Jahr/Patient (98,42 %; 1-seitig p < 0,0001) zwischen Monat 7 und 18 und um 248.392,6 IE/Jahr/Patient (96,52 %; 1-seitig p < 0,0001) zwischen Monat 7 und 24 nach der Behandlung mit Etranacogen dezaparvec im Vergleich zur standardmäßigen Faktor-IX-Prophylaxe während der Lead-In-Phase. Von Tag 21 bis zu den Monaten 7 bis 24 blieben 52 von 54 (96,3 %) der behandelten Patienten frei von einer kontinuierlichen routinemäßigen Faktor-IX-Prophylaxe.

Insgesamt wurden in der Phase-III-Studie auch 24 Monate nach der Verabreichung ähnliche Ergebnisse beobachtet. Bemerkenswert ist, dass keiner der Patienten über 2 Jahre nach der Verabreichung Hinweise auf Hemmkörper gegen den durch die Thera-

Tabelle 7. Endogene Faktor-IX-Aktivitätsspiegel nach der Verabreichung bei Patienten mit und ohne vorbestehende neutralisierende Anti-AAV5Antikörper (FAS; (aPTT-basierter) Einstufenassay)

	Anzahl der Patienten	Mittlere Faktor-IX-Aktivität (%) (SD)	Mediane Faktor-IX-Aktivität (%) (Min; Max)	Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (SE) [†]	95 %-KI:	1-seitiger p-Wert
Mit vorbestehenden neutralisierenden Anti-AAV5-Antikörpern						
Baseline	21	1,24 (0,44)	1,00 (1,0; 2,0)	N. A.	N. A.	N. A.
Monat 6	18	35,91 (19,02)	36,60 (8,2; 90,4)	30,79 (3,827)	23,26; 38,32	< 0,0001
Monat 12	18	35,54 (17,84)	39,95 (8,5; 73,6)	31,59 (3,847)	24,02; 39,16	< 0,0001
Monat 18	17	31,14 (13,75)	32,00 (10,3; 57,9)	26,83 (3,854)	19,24; 34,41	< 0,0001
Monat 24	17	32,98 (18,51)	33,50 (9,1; 88,3)	28,35 (3,928)	20,62; 36,08	< 0,0001
Ohne vorbestehende neutralisierende Anti-AAV5-Antikörper						
Baseline	33	1,15 (0,36)	1,00 (1,0; 2,0)	N. A.	N. A.	N. A.
Monat 6	33	40,61 (18,64)	37,30 (8,4; 97,1)	39,46 (3,172)	33,23; 45,69	< 0,0001
Monat 12	32	44,82 (23,21)	38,65 (5,9; 113,0)	43,07 (3,176)	36,83; 49,31	< 0,0001
Monat 18	33	39,87 (24,08)	35,00 (4,5; 122,9)	38,72 (3,172)	32,49; 44,95	< 0,0001
Monat 24	33	38,55 (19,19)	35,40 (4,7; 99,2)	37,40 (2,933)	31,64; 43,16	< 0,0001

Abkürzungen: FAS = Vollständiges Analyseset; Alle 54 mit Etranacogen dezaparvec behandelten Patienten; aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; KI = Konfidenzintervall; LS = kleinstes Quadrat; Max. = Maximum; Min = Minimum; N. A. = nicht zutreffend; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler.

[†] Kleinste-Quadrate-Mittelwert (SE): aus linearem gemischtem Modell mit wiederholten Messungen mit Studienbesuchstermin als kategorische Kovariate.

pie mit Etranacogen dezaparvec gebildeten Faktor-IX zeigte. Auch bei keinem der 3 in die Phase-IIb-Studie eingeschlossenen Patienten fanden sich über den Zeitraum von 3 Jahren nach der Verabreichung Hemmkörper. Die 3 Patienten zeigten klinisch relevante Erhöhungen der Faktor-IX-Aktivität und konnten ihre routinemäßige Faktor-IX-Ersatzprophylaxe über den Zeitraum von 3 Jahren nach der Verabreichung beenden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen von Studien mit Hemgenix zur Behandlung

von Hämophilie B in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Besondere Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der

Tabelle 8. Annualisierte Blutungsraten für mit Faktor IX behandelte Blutungsepisoden

	≥ 6 Monate Lead-In-Phase FAS (N = 54)	7–18 Monate nach der Verabreichung FAS (N = 54)
Anzahl der Patienten mit mit Faktor IX behandelten Blutungen	37/54 (68,5 %)	15/54 (27,8 %)
Anzahl der mit Faktor IX behandelten Blutungen	118	30
Adjustierte ABR (95 % KI) für mit Faktor IX behandelte Blutungen	3,65 (2,82; 4,74)	0,84 (0,41; 1,73)
ABR-Verhältnis für mit Faktor IX behandelte Blutungen (Nachbeobachtungsphase gegenüber Lead-In-Phase) 2-seitiges 95%iges Wald-KI 1-seitiger p-Wert	-	0,23 (0,12; 0,46) p < 0,0001
Adjustierte ABR (95 % KI) für spontane Blutungen, die mit Faktor-IX behandelt werden	1,34 (0,87; 2,06)	0,45 (0,15; 1,39)
ABR-Verhältnis für Spontanblutungen, die mit Faktor IX behandelt werden (Nachbeobachtungsphase gegenüber Lead-In-Phase) 2-seitiges 95%iges Wald-KI 1-seitiger p-Wert	-	0,34 (0,11; 1,00) p = 0,0254
Adjustierte ABR (95 % KI) für Gelenkblutungen, die mit Faktor IX behandelt werden	2,13 (1,58; 2,88)	0,44 (0,19; 1,00)
ABR-Verhältnis für Gelenkblutungen, die mit Faktor IX behandelt wurden (Nachbeobachtungsphase gegenüber Lead-In-Phase) 2-seitiges 95%iges Wald-KI 1-seitiger p-Wert	-	0,20 (0,09; 0,45) p < 0,0001

Abkürzungen: ABR = annualisierte Blutungsrate; FAS = vollständiges Analyseset: Alle 54 mit Etranacogen dezaparvovec behandelten Patienten; KI = Konfidenzintervall

Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung, Biotransformation und Elimination

Es wird erwartet, dass das durch die Therapie mit Etranacogen dezaparvovec in der Leber gebildete Faktor-IX-Protein, ähnliche Verteilungs- und Abbauewege durchläuft wie das endogene native Faktor-IX-Protein bei Menschen ohne Faktor-IX-Mangel (siehe Abschnitt 5.1).

Klinische Pharmakokinetik der Virusausscheidung

Die Pharmakokinetik der Ausscheidung wurde nach der Verabreichung von Etranacogen dezaparvovec mit Hilfe eines empfindlichen Polymerase-Kettenreaktionstests (PCR) zum Nachweis von Vektor-DNA-Sequenzen in Blut- bzw. Spermaproben untersucht. Dieser Assay ist empfindlich gegenüber Transgen-DNA, einschließlich Fragmente der abgebauten Transgen-DNA. Er gibt nicht an, ob die erkannte DNA im Vektor-Kapsid, in Zellen oder in der flüssigen Phase der Matrix (z. B. Blutplasma, Samenflüssigkeit) vorliegt oder ob intakter Vektor vorhanden ist.

In der Phase-III-Studie wurde nachweisbare Vektor-DNA mit einem Konzentrationsmaximum im Blut (n = 53/54) und in der Samenflüssigkeit (n = 42/54) nach einer medianen Zeit (T_{max}) von 4 Stunden bzw. 42 Tagen für letzteres nach Verabreichung beobachtet.

Die mittleren Spitzenkonzentrationen betragen 2,2 × 10¹⁰ Kopien/ml und 3,8 × 10⁵ Kopien/ml im Blut bzw. Sperma. Nach Erreichen des Maximums in einer Matrix nimmt die Transgen-DNA-Konzentration stetig ab. Der Status „Ausscheidungsnegativ“ bei Patienten wurde definiert als 3 aufeinanderfolgende Proben mit einer Vektor-DNA-Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze (< LOD). Unter Verwendung dieser Definition erreichten insgesamt 56 % (30/54) der Patienten bis Monat 24 Vektor-DNA-Freiheit im Blut und 69 % (37/54) im Sperma. Die mediane Zeit bis zum Ausbleiben der Ausscheidung betrug 52,3 Wochen im Blut und 45,8 Wochen im Sperma 24 Monate nach der Verabreichung. Mehrere Patienten gaben nicht die erforderliche Anzahl von Blut- und Samenproben ab, um den Ausscheidungsstatus gemäß der Definition zu beurteilen. In Anbetracht der Ergebnisse der Ausscheidung, die aus den beiden letzten verfügbaren aufeinanderfolgenden Proben gewonnen wurden, wurde insgesamt bei 40/54 (74 %) bzw. 47/54 (87 %) Patienten festgestellt, dass 24 Monate nach der Verabreichung keine Vektor-DNA mehr in ihrem Blut bzw. Sperma vorhanden war.

Pharmakokinetik bei speziellen Populationen
Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz

In der Phase-III-Studie wies die Mehrheit (n = 45) der Patienten eine normale Nierenfunktion auf (Kreatinin-Clearance (CL_{Cr}) ≥ 90 ml/min, definiert durch die Cockcroft-Gault-Formel), 7 Patienten hatten eine

leichte Nierenfunktionsstörung (CL_{Cr} = 60 bis 89 ml/min) und 1 Patient eine mittelschwere Nierenfunktionsstörung (CL_{Cr} = 30 bis 59 ml/min).

Zwischen diesen Patienten wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Faktor-IX-Aktivität beobachtet.

Etranacogen dezaparvovec wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{Cr} = 15 bis 29 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz (CL_{Cr} < 15 ml/min) untersucht.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

In der Phase-3-Studie wurde bei Patienten mit unterschiedlichem stark ausgeprägter Lebersteatose zu Studienbeginn keine klinisch relevanten unterschiedlichen Faktor-IX-Aktivitätswerte festgestellt.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und fortgeschrittener Fibrose wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

Präklinische Studien wurden mit einem Gentherapieprodukt begonnen, das den rekombinanten Adeno-assoziierten-Virus-Serotyp 5 (rAAV5) verwendet, das den Wildtyp des menschlichen Gerinnungsfaktors IX (rAAV5-hFIX) exprimiert. Etranacogen dezaparvovec (rAAV5-hFIX-Padua) wurde anschließend aus rAAV5-hFIX durch den Austausch zweier Nukleotide im Transgen des menschlichen Faktor IX entwickelt, wodurch die natürlich vorkommende Padua-Variante von Faktor IX erzeugt wird, die eine signifikant erhöhte spezifische Aktivität aufweist (siehe Abschnitt 5.1).

Der No Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL) wurde bei 9 × 10¹³ gc/kg Körpergewicht bei nicht-menschlichen Primaten beobachtet, was etwa dem 5-fachen der beim Menschen angewendeten Etranacogen-dezaparvovec-Dosis von 2 × 10¹³ gc/kg Körpergewicht entspricht.

Die Bioverteilung von Etranacogen dezaparvovec und seines Vorläufers, der Gentherapie mit dem menschlichen Wildtyp-Faktors IX, wurde bei Mäusen und nicht-menschlichen Primaten nach intravenöser Verabreichung untersucht (siehe Abschnitt 5.3). Für beide Vektoren und ihre Transgenexpression wurde eine dosisabhängige bevorzugte Verteilung in der Leber bestätigt.

Genotoxizität

Die genotoxischen und reproduktiven Risiken wurden mit rAAV5-hFIX untersucht. Die Integrationsstellenanalyse in der genomischen Wirts-DNA wurde an Lebergewebe von Mäusen und nicht-menschlichen Primaten durchgeführt, denen rAAV5-hFIX in einer Dosis von bis zu 2,3 × 10¹⁴ gc/kg Körpergewicht injiziert wurde, was etwa dem Zehnfachen der klinischen Dosis in der Anwendung beim Menschen entspricht. Bei den gefundenen rAAV5-hFIX-Vektor-DNA-Sequenzen handelte es sich fast ausschließlich um episodale Formen, die nicht in die Wirts-DNA integriert waren. Die übrigen geringen Mengen integrierter rAAV5-hFIX-DNA waren über das gesamte Wirtsgenom verteilt,

wobei keine bevorzugte Integration in Gene erfolgte, die mit der Vermittlung maligner Transformationen beim Menschen in Verbindung gebracht werden (siehe Abschnitt 4.4 Risiko der Malignität infolge der Vektorintegration).

Karzinogenität

Es wurden keine speziellen Karzinogenitätsstudien mit Etranacogen dezaparvec durchgeführt.

Obwohl es keine vollständig adäquaten Tiermodelle gibt, um das tumorerzeugende und karzinogene Potenzial von Etranacogen dezaparvec beim Menschen zu untersuchen, geben die toxikologischen Daten keinen Anlass zur Besorgnis hinsichtlich der Tumorigenität.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Mit Etranacogen dezaparvec wurden keine speziellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, einschließlich Beurteilungen der Embryonen und Feten sowie der Fertilität, durchgeführt, da in der Mehrheit erwachsene Männer die mit Hemgenix zu behandelnden Patientenpopulation ausmachen. Das Risiko einer Keimbahnübertragung nach Verabreichung von $2,3 \times 10^{14}$ gc/kg Körpergewicht rAAV5-hFIX, d. h. eine etwa 10-fach höhere Dosis als für den Menschen empfohlen, wurde bei Mäusen untersucht. Die Verabreichung von rAAV5-hFIX führte zu nachweisbarer Vektor-DNA in den Fortpflanzungsorganen und Spermien männlicher Tiere. Nach der Paarung dieser Mäuse mit nicht vorbehandelten weiblichen Tieren 6 Tage nach der Verabreichung wurde die rAAV5-hFIX-Vektor-DNA jedoch weder im weiblichen Fortpflanzungs-gewebe noch im Nachkommen nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass keine väterliche Keimbahnübertragung stattfindet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Polysorbat 20
Kaliumchlorid
Kaliumphosphat
Natriumchlorid
Natriumphosphat
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Verdünnung

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung (siehe Abschnitt 6.6) kann Hemgenix bei 15 °C bis 25 °C im vor Licht geschützten Infusionsbeutel aufbewahrt werden. Die Verabreichung der Etranacogen-dezaparvec-Dosis an den Patienten sollte jedoch innerhalb von 24 Stunden nach der Dosiszubereitung abgeschlossen sein.

Die Stabilität nach Verdünnung wurde für Polyvinylchlorid (PVC)-freie Polyethylen/

Polypropylen (PE/PP)-Copolymer-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid Injektionslösung untersucht.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vor Gebrauch verdünnen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Stopfen (Chlorobutylkautschuk), Aluminiumsiegel mit Flip-off-Verschluss.

Hemgenix wird in einer Durchstechflasche mit 10 ml geliefert.

Die Gesamtzahl der Durchstechflaschen in jeder Fertigpackung entspricht dem Dosierungsbedarf des jeweiligen Patienten, abhängig vom Körpergewicht, und ist auf der Packung angegeben.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder Verabreichung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen (GVO).

Bei der Vorbereitung und Verabreichung von Etranacogen dezaparvec sollte persönliche Schutzausrüstung, einschließlich Handschuhe, Schutzbrille, Schutzkleidung und Masken, getragen werden.

Vorbereitung von Etranacogen dezaparvec vor der Verabreichung

- Bei der Zubereitung und Verabreichung von Etranacogen dezaparvec sind aseptische Techniken anwenden.
- Verwenden Sie die Durchstechflasche(n) mit Etranacogen dezaparvec nur einmal (Durchstechflasche(n) für den Einmalgebrauch).
- Überprüfen Sie die erforderliche Dosis Etranacogen dezaparvec anhand des Körpergewichts des Patienten. Die Gesamtzahl der Durchstechflaschen in jeder Fertigpackung entspricht der erforderlichen Dosis für den jeweiligen Patienten auf Grundlage des Körpergewichts.
- Etranacogen dezaparvec muss vor der Verabreichung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke verdünnt werden.
 - Entnehmen Sie das Volumen der berechneten Hemgenix-Dosis (in ml) aus dem/den 500-ml-Infusionsbeutel(n) mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke. Das zu entnehmende Volumen variiert je nach Körpergewicht des Patienten.
 - Entnehmen Sie bei Patienten < 120 kg Körpergewicht das Volumen an Natriumchloridlösung aus einem 500-ml-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung, das der Ge-

samtosis von Hemgenix (in ml) entspricht.

- Bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 120 kg entnehmen Sie das Volumen an Natriumchloridlösung, das der Gesamtdosis von Hemgenix (in ml) entspricht aus zwei 500-ml-Infusionsbeuteln mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung, indem Sie jeweils die Hälfte des insgesamt zu entnehmenden Volumens aus jedem der beiden 500-ml-Infusionsbeutel entnehmen.
 - Geben Sie anschließend die erforderliche Etranacogen dezaparvec-Dosis in den/die Infusionsbeutel, um das Gesamtvolumen in jedem Infusionsbeutel wieder auf 500 ml einzustellen.
- Injizieren Sie die Hemgenix-Dosis direkt in die 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke. Injizieren Sie die Hemgenix-Dosis während des Verdünnens nicht in den Luftraum des Infusionsbeutels.
 - Um die Lösung zu mischen und eine gleichmäßige Verteilung des verdünnten Produkts sicherzustellen, drehen Sie den/die Infusionsbeutel mindestens dreimal vorsichtig um.
 - Vermeiden Sie Schaumbildung indem Sie:
 - die Etranacogen-dezaparvec-Durchstechflasche(n) und den/die vorbereiteten Infusionsbeutel(n) nicht schütteln.
 - zur Vorbereitung von Etranacogen dezaparvec keine Filternadeln verwenden.
 - Um das Risiko des Verschüttens und/oder einer Aerosolbildung zu reduzieren, sollte der/die Infusionsbeutel vor Auslieferung bereits an ein Infusionssystem angeschlossen werden, das mit steriler 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke vorgefüllt ist.
 - Das mit steriler 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung vorgefüllte Infusionssystem sollte vor Gebrauch mit der intravenösen Hauptinfusionsleitung verbunden werden, die ebenfalls mit steriler 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke vorgefüllt ist.
 - Verwenden Sie ausschließlich 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke, da die Stabilität von Etranacogen dezaparvec mit anderen Lösungen und Verdünnungsmitteln nicht untersucht wurde.
 - Die verdünnte Etranacogen dezaparvec-Lösung darf nicht zusammen mit anderen Produkten über denselben intravenösen Zugang infundiert werden.
 - Verwenden Sie keinen zentralen Zugang oder Port.
- Verabreichung
- Verdünntes Etranacogen dezaparvec sollte vor der Verabreichung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Das verdünnte Etranacogen dezaparvec sollte eine klare, farblose Lösung sein. Wenn Partikel, Trübungen oder Verfärbungen im Infusionsbeutel sichtbar sind, darf die Etranacogen-dezaparvec-Lösung nicht verwendet werden.
 - Verwenden Sie das Produkt nach der Verdünnung so bald wie möglich. Die Lagerzeit des verdünnten Produkts darf nicht

länger sein als in Abschnitt 6.3 angegeben.

15. Verwenden Sie einen integrierten (In-Line) 0,2-µm-Filter aus Polyethersulfon (PES).
16. Die verdünnte Etranacogen dezaparovec-Lösung muss über eine separate intravenöse Infusionsleitung über einen peripheren Venenkatheter in eine periphere Vene verabreicht werden.
17. Die Etranacogen dezaparovec-Lösung sollte genau nach der/den in Abschnitt 4.2 angegebenen Infusionsrate(n) infundiert werden. Die Verabreichung sollte innerhalb von ≤ 24 Stunden nach der Dosiszubereitung abgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.2).
18. Nachdem der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels (der Infusionsbeutel) infundiert wurde, muss die Infusionsleitung mit der gleichen Infusionsrate mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke gespült werden, um sicherzustellen, dass das gesamte Etranacogen dezaparovec verabreicht wird.

Zu ergreifende Maßnahmen bei versehentlicher Exposition

Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die örtlichen Richtlinien für pharmazeutische Abfälle zu befolgen.

- Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen, die Augen sofort mindestens 15 Minuten lang mit Wasser spülen. Verwenden Sie keine Alkohollösung.
- Im Falle einer Exposition durch eine versehentliche Nadelstichverletzung sollten Sie die Wunde bluten lassen und die Einstichstelle gründlich mit Wasser und Seife waschen.
- Bei versehentlichem Hautkontakt muss der betroffene Bereich mindestens 15 Minuten lang gründlich mit Wasser und Seife gereinigt werden. Verwenden Sie keine Alkohollösung.
- Bei versehentlichem Einatmen die betroffene Person an die frische Luft bringen.
- Bei versehentlicher oraler Exposition den Mund ausgiebig mit Wasser ausspülen.
- In jedem Fall ist anschließend ein Arzt aufzusuchen.

Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Etranacogen dezaparovec in Kontakt gekommen sind, müssen nach der Verwendung mit einem geeigneten viriziden Desinfektionsmittel (z. B. einem chlorfreisetzenden Desinfektionsmittel wie Hypochlorit mit 0,1 % verfügbarem Chlor (1000 ppm)) dekontaminiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und Einwegmaterialien, die mit Hemgenix in Kontakt gekommen sein könnten (fester und flüssiger Abfall), müssen gemäß den lokalen Richtlinien für pharmazeutische Abfälle entsorgt werden.

Pflegekräfte sollten über die ordnungsgemäße Handhabung von Abfallmaterial, das während der Anwendung von Hemgenix aus kontaminierten medizinischen Hilfsmitteln entsteht, informiert werden.

Arbeitsflächen und Materialien, die potenziell mit Etranacogen dezaparovec in Kontakt gekommen sind, müssen nach Verwendung

mit einem geeigneten viriziden Desinfektionsmittel (z. B. einem chlorfreisetzenden Desinfektionsmittel wie Hypochlorit, das 0,1 % verfügbares Chlor enthält (1000 ppm)) dekontaminiert und dann, wenn möglich, autoklaviert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CSL Behring GmbH
D-35041 Marburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1715/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Februar 2023
Datum der ersten Verlängerung:
07. Dezember 2023

10. DATUM DER ÜBERARBEITUNG DES TEXTES

Februar 2024

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt