

# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Beremagen geperpavec (D-1229)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 12. Januar 2026  
von 11:41 Uhr bis 12:19 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Krystal Biotech Deutschland**:

Herr Prof. Franzen

Herr Temme

Frau Dr. Ohlendorf

Angemeldete Teilnehmende der **Uniklinik Freiburg, Klinik für Dermatologie und Venerologie**:

Frau Prof. Dr. Has

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Chiesi GmbH**:

Frau Dr. Mendler

Frau Baur

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AOP Orphan Pharmaceuticals Germany GmbH**:

Herr Borchardt-Wagner

Herr Dr. Korbonits

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:41 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich wünsche Ihnen allen noch ein gutes neues Jahr. Zunächst Entschuldigung, wir sind fast eine halbe Stunde zu spät, aber vorher haben wir uns mit der Behandlung der früheren Alzheimer-Erkrankung beschäftigt. Wir beschäftigen uns jetzt mit dem Wirkstoff Beremagen geperpavec, ein Orphan.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin des G-BA vom 17. November 2025, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Krystal Biotech Deutschland, Frau Professor Dr. Cristina Has von der Uniklinik Freiburg, Klinik für Dermatologie und Venerologie. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben sich Chiesi und AOP Orphan Pharmaceuticals Germany sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller mit Stellungnahmen gemeldete.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Krystal Biotech Deutschland müssten anwesend sein Herr Professor Franzen, Herr Temme und Frau Dr. Ohlendorf, für die Klinik für Dermatologie und Venerologie der Uniklinik Freiburg Frau Professor Dr. Has, für Chiesi Frau Dr. Mendler und Frau Baur, für AOP Orphan Pharmaceuticals Germany Herr Borchardt-Wagner und Herr Dr. Korbonits sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zu der Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

**Herr Temme (Krystal Biotech):** Das mache ich gerne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Temme, Sie haben das Wort, bitte schön.

**Herr Temme (Krystal Biotech):** Sehr geehrter Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Haben Sie vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute hier angehört zu werden. Ich möchte gerne zuerst meine Kollegen vorstellen: Frau Dr. Birgit Ohlendorf war zuständig für die Erstellung des Nutzendossiers. Herr Professor Dr. Caspar Franzen ist unser Medizinischer Direktor bei Krystal für Deutschland, Österreich und die Schweiz. Ich heiße Thomas Temme und bin bei Krystal für diese drei Länder für Market Access verantwortlich.

Zu Beginn unseres Austauschs wären für uns zwei Aspekte besonders wichtig: zum einen ein Verständnis über die vom G-BA in der Bewertung unseres Dossiers identifizierten Unsicherheiten. Wir danken dem G-BA und dem IQWiG für die sehr gründliche Prüfung und die klare Benennung einer Reihe von Punkten, aus denen sich mögliche Verzerrungen und Unsicherheiten für die Bestimmung des Zusatznutzens ergeben haben. Das hat uns die Möglichkeit gegeben, diese in der Stellungnahme sehr ausführlich mit Erläuterungen und zusätzlichen Berechnungen zu adressieren und aus unserer Sicht vollumfänglich auszuräumen.

Ich möchte diese Punkte jetzt nicht wiederholen, sondern nur den Wunsch äußern, dass wir möglicherweise verbleibende Unklarheiten hier abschließend beseitigen können. Am Ende sollten wir Einigkeit darüber haben, dass das sehr hohe Ausmaß der Wirksamkeit auf die Wundheilungsendpunkte mit einer großen Sicherheit belegt ist und es keine Anzeichen dafür gibt, dass diese Wirkung durch unerwünschte Wirkungen signifikant geschmälert wird.

Die doppelt verblindete Intra-Patienten-Randomisierung oder auch Split-Body-Design in der Zulassungsstudie von Vyjuvek ist ein Studiendesign, das nur in spezifischen Zusammenhängen eingesetzt wird und entsprechend besonders erklärbungsbedürftig und diskussionswürdig ist.

Es ist für eine heterogene genetische Hauterkrankung wie die DEB allerdings ideal, um unverzerrt die Wirkung einer rein lokal wirkenden Intervention auf die Wundheilung im Vergleich mit einem Placebo zu messen. Deshalb wird es auch von der FDA dafür vorgeschlagen.

Das Design ist nicht ideal, um mögliche unerwünschte nicht lokale Auswirkungen einer Intervention zu messen und eindeutig zuzuordnen. Hier haben wir aber ebenfalls Sicherheit für die Bewertung. Wir haben Sicherheit, weil es sehr wenige unerwünschte Ereignisse gibt. In der Stellungnahme sind alle kutanen Ereignisse sowie alle schweren und schwerwiegenden Ereignisse im Detail aufgelistet. Nur bei drei Ereignissen insgesamt wurde von den Studienärzten ein möglicher Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht ausgeschlossen. Selbst wenn aber dessen ungeachtet in einer hyperkonservativen Annahme alle verzeichneten schweren, schwerwiegenden Ereignisse Vyjuvek zugeordnet würden, wären es nicht genug, um damit einen größeren Schaden signifikant zu belegen.

Therapieabbrüche wegen Nebenwirkungen hat es in den Studien nicht gegeben. Entsprechend der Biologie des Vektors wirkt Vyjuvek lokal und ist sehr gut verträglich. Weil sich diese Biologie in der ersten klinischen Studie so bestätigt hatte, konnte überhaupt die Zulassungsstudie in der Form durchgeführt werden.

Der andere Punkt, der uns wichtig ist, ist die Bedeutung der mit Vyjuvek gesehenen Wundheilung für die Behandlung der Krankheit und für die Betroffenen. Beim Lesen der sehr technischen Bewertung unseres Nutzendossiers gerät das schnell aus dem Blick, weil es da sachlich angemessen um methodische Details geht. Deshalb hier noch einmal eine kurze Einordnung: Patienten mit dystropher Epidermolysis bullosa leiden alle an häufigen, schlecht oder nur kurzfristig heilenden Wunden und an deren Folgen.

Folgen sind unter anderem Infektionen, Kontrakturen und Verwachsungen, Anämie und Gedeihstörungen sowie Plattenepithelkarzinome. Viele Patienten versterben bereits in ihren Zwanzigern oder Dreißigern an den Folgen dieser Wunden, vor allem durch Plattenepithelkarzinome, teils auch durch Folgen von Infektionen. Viele Patienten und die sie unterstützenden Menschen sind regelmäßig mehrere Stunden täglich mit dem Management dieser Wunden beschäftigt – mit oft sehr schmerzhaften, zum Teil täglichen Verbandwechseln, mit Wundpflege und Reinigung, mit der Vermeidung von Blasenbildung. Vyjuvek reduziert diese Wundbelastung in einem erheblichen Ausmaß gegenüber dem Behandlungsstandard und kann so den Verlauf der Krankheit verändern und die Belastung für die Patienten und ihre Familien entscheidend reduzieren. – Wir freuen uns auf die Diskussion und auf Ihre Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Temme, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Frau Professor Dr. Has. Die entscheidende Frage, mit der wir uns immer beschäftigen müssen, ist: Wie sehen Sie den Stellenwert der hier zu bewertenden Gentherapie, auch von dem Hintergrund der bereits zugelassenen Therapieoptionen? Hier haben wir vor allem den Birkenrindenextrakt, der eingesetzt wird. Ist das in irgendeiner Form aus klinischer Sicht beschreibbar, qualifizierbar, klassifizierbar, was die Gentherapie an Vorteilen bringt oder gegebenenfalls nicht bringt?

**Frau Prof. Dr. Has (Uniklinik Freiburg):** Danke für diese wichtige Frage. Wir benutzen Vyjuvek seit zwei Jahren und haben insgesamt 30 Patienten in Behandlung. Ich kann mit Überzeugung sagen, dass es wirksam ist, dass es die Möglichkeit gibt, bei dieser sehr fragilen Gruppe von Patienten schwer oder nicht heilende Wunden zu behandeln und dass es extrem gut vertragen wird. Wir haben keine Nebenwirkungen gesehen. Die Wunden heilen und

bleiben für eine längere Zeit relativ stabil. Das ist das, was wir sehen. Auf einer längeren Zeitachse ist die Haut insgesamt stabiler, was auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führt.

Head-to-Head-Vergleiche haben wir nicht, aber wir haben unsere Erfahrung mit beiden Medikamenten gesammelt. Weil der Wirkmechanismus so unterschiedlich ist, glaube ich, können wir die Medikamente so nicht miteinander vergleichen. Das eine ist eine Gentherapie, was die Ursache der dystrophen EB direkt korrigiert, das andere ist eine symptomatische Therapie, die die Entzündung lindert und die Wundheilung stimuliert. Daher haben wir unterschiedliche Wirkmechanismen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Dr. Has. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? – Herr Marx vom GKV-SV, bitte.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe zwei Fragen an die Klinikerin: Wie wurde die DEB behandelt, bevor es die Gentherapie gab? Welchen Stellenwert hatte zu dem Zeitpunkt und hat jetzt vielleicht noch der eben erwähnte Birkenrindenextrakt, den Professor Hecken erwähnt hat? Wie schätzen Sie den ein? Ist das ein Standard oder wie war sonst der Standard?

Ansonsten wäre meine Frage an Sie auch noch: Wir haben in dieser Studie im Kontrollarm bei den Kontrollwunden 21 Prozent Wundverschluss gesehen. Sind das realistische Werte des Wundverschlusses, oder wie sieht das in Ihrer Praxis aus? Wie würden Sie diesen Aspekt einschätzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. – Frau Professor Has, bitte.

**Frau Prof. Dr. Has (Uniklinik Freiburg):** Die klassische Standardtherapie der dystrophen Epidermolysis bullosa war bis vor einigen Jahren nur antiseptische Maßnahmen, Verbandsmaterialien, die nicht adhärieren, die nicht an der Haut kleben. Damit haben wir praktisch einen Teil der Wunden mit der Zeit schließen können, aber nicht alle. Es gab immer Wunden, die man nicht zur Heilung bringen konnte.

Der Birkenextrakt hat schon einen Stellenwert. In erster Linie ist es noch die einzige zugelassene Therapie für die junktionale Epidermolysis bullosa. Da wird es eingesetzt. Wir bieten es allen unseren Patienten mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa an. Da ist das Ansprechen sehr unterschiedlich. Manche Patienten profitieren davon und benutzen das regelmäßig. Manche profitieren davon nicht, und dann brechen sie auch manchmal die Therapie ab. Das waren so die Fragen. Da war noch der Punkt mit – Erinnern Sie mich bitte noch einmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Marx hat gesagt, wir sehen im Kontrollarm, dass es mit dem Birkenrindenextrakt, ich glaube 24 Prozent waren es, zu einem Wundverschluss oder zu einem weitgehenden Wundverschluss kam. Ist das so in etwa die Norm, was man auch aus der klinischen Praxis sagen kann?

**Frau Prof. Dr. Has (Uniklinik Freiburg):** Ja, das kann man so sagen. Man sieht es auch in den verschiedenen Studien, die publiziert wurden. Es gibt Wunden, die schließen. Auch der wichtige Punkt, wie lange sie geschlossen bleiben, ist anzusprechen. Da ist die Stabilität der Haut mit Vyjuvek eher gegeben als mit den anderen Medikamenten, sodass sich bestimmte Stellen nicht mehr öffnen und die Haut stabil bleibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Has. – Herr Marx, haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. Noch eine Frage: Wenden Sie auch eine Kombination aus den beiden Präparaten an, dem Birkenrindenextrakt und der Gentherapie, oder wird es nur separat eingesetzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Has, bitte.

**Frau Prof. Dr. Has (Uniklinik Freiburg):** Was die Behandlung einer einzigen Wunde betrifft, werden die Medikamente nicht gleichzeitig angewendet. Aber wenn es Wunden gibt, bei denen die Wundfläche größer ist und Vyjuvek für die Behandlung aller Wunden nicht ausreicht, kann der Birkenextrakt angewendet werden. Das wird auch von unseren Kollegen aus anderen Ländern berichtet, aus den USA zum Beispiel, und auch von manchen Patienten, dass man zum Teil die Wunden mit Vyjuvek behandelt und die, die nicht mit Vyjuvek behandelt werden, mit Birkenextrakt. Mischen würden wir die Präparate nicht, weil wir nicht wissen, wie sie sich gegenseitig beeinflussen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Has. – Herr Marx, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Herr Dr. Marx:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Keuntje, bitte.

**Frau Keuntje:** Meine erste Frage richtet sich auch an Frau Has. Zum einen ist das eine Verständnisfrage. Sie sagten jetzt, man würde mit Vyjuvek starten und die Wunden behandeln und dann nachrangig den Birkenrindenextrakt verwenden. In der Versorgung ist schon eine gewisse Nachrangigkeit etabliert. Kann man das so sehen?

**Frau Prof. Dr. Has (Uniklinik Freiburg):** Das habe ich so nicht gesagt. Ich habe gesagt, die Wunden, für die Vyjuvek ausreicht, die Patienten, die das auch mitmachen, bekommen dann Vyjuvek. Wenn die Fläche größer ist als die 200 Quadratzentimeter, die behandelt werden kann, bekommen sie für die anderen Wunden den Birkenextrakt. Ich habe auch gesagt, dass die Patienten mit junktionaler Epidermolysis bullosa nur Birkenextrakt haben, da gibt es keine andere zugelassene Therapie.

**Frau Keuntje:** Vielen Dank. Dann war das ein Missverständnis. In meiner eigentlichen Frage geht es um den Punkt, dass in der Studie keine Säuglinge unter sechs Monaten und keine Patienten über 46 Jahre eingeschlossen waren. Ich habe die Frage: Gibt es Gründe anzunehmen, dass sich die Wirksamkeit eines solchen lokal wirkenden Ansatzes wie Vyjuvek in diesen Altersgruppen relevant von der in der Studie Beobachteten unterscheidet?

**Frau Prof. Dr. Has (Uniklinik Freiburg):** Nein, es gibt keinen Grund, das anzunehmen. Wir sehen, dass bei Säuglingen, die Wirkung sehr gut ist und sie davon sehr gut profitieren. Wir haben auch einige ältere Patienten über 46 Jahre, die wir behandeln. Wir sehen bei denen auch eine gute Wirksamkeit. Wahrscheinlich war diese Grenze bei 46 Jahren, weil die Patienten mit schwerer rezessiver dystropher Epidermolysis bullosa nicht so lange überleben, dass es in der Gruppe nicht so viel repräsentiert war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Has. – Ich habe eine Zwischenfrage an den pU: Was war für Sie die Rationale? Frau Has hat gesagt, bei den Säuglingen könnte ich mir vorstellen, dass man sagt, okay, die will man nicht unbedingt in eine klinische Studie hineinziehen. Bei den Älteren war es die geringe für eine Rekrutierung zur Verfügung stehende Patientenzahl. Was war Ihre Rationale?

**Herr Prof. Franzen (Krystal Biotech):** Das haben Sie im Prinzip sehr gut erklärt. Man schließt in eine klinische Studie so junge und kleine Patienten in der Regel nicht mit ein. Wie Frau Professor Has schon angeführt hat, sind viele der Patienten mit rezessiver DEB so schwer krank, dass sie oft nicht das 40. Lebensjahr erreichen. Viele dieser Patienten entwickeln Plattenepithelkarzinome, sodass das oft Patienten sind, die sich nicht mehr so gut als Studienpatienten eignen. Das war die Rationale dahinter, das einzuschränken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Keuntje, wieder an Sie zurück.

**Frau Keuntje:** Danke, die Frage ist beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Ich hatte die gleiche identische Frage wie Frau Keuntje, von daher kann ich die Frage zurückziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Marx, bitte.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe noch drei Fragen an den pU: Können Sie ausführen, warum Sie dieses spezielle Studiendesign, das die Auswertung von Endpunkten, die nicht lokal sind, verunmöglicht, gewählt haben? Wenn wir das richtig verstanden haben, wurde die Definition für Response in den beiden Studien, der Initialen und der Extensionsstudie, unterschiedlich ausgeführt, was zu einer Verletzung des ITT-Prinzips geführt hat. Könnten Sie Erläuterungen geben, warum so vorgegangen wurde? Wenn ich das richtig verstanden habe, wurde der Wundverschluss in der Extensionsstudie nicht bei therapienaiven Patienten erhoben. Das erschließt sich mir auch nicht so recht. Könnten Sie das erklären?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Franzen, bitte.

**Herr Prof. Franzen (Krystal Biotech):** Ich übernehme die Frage. Das Studiendesign ist gewählt worden, weil es tatsächlich ein Studiendesign ist, das sich für diese Patientenpopulation sehr gut eignet. Das zeigt sich unter anderem daran, dass einige der Zulassungsbehörden, zum Beispiel die FDA, ein solches Studiendesign für solche Patientenpopulationen empfehlen. Warum ist das so? Wenn man ein und dieselbe Wunde oder ein Wundpaar bei ein und demselben Patienten in so einer Studie randomisiert, hat man eine deutlich geringere Variation zwischen den Patienten, und die Wunden bei einem Patienten reagieren von ihrem biologischen Ansprechen sehr viel gleicher. Diese Heterogenität, die man in einem klassischen randomisierten Design hätte, kann man dadurch vermindern oder vermeiden.

Das hat nicht nur Vorteile, sondern auch Nachteile. Sie haben es gesagt, systemische Nebenwirkungen lassen sich in so einem Design deutlich schlechter feststellen. Das spielt aber bei einer lokalen Therapie nicht eine so ausgeprägte Rolle und speziell was die Ergebnisse in unserem Fall angeht. Weil sich ein so gutes Sicherheitsprofil mit relativ wenig unerwünschten Ereignissen gezeigt hat, fällt dieser Effekt hier nicht so stark ins Gewicht.

Die Frage bezüglich der Intention-to-Treat-Prinzipien, was die Extensionsstudie angeht: Diese Extensionsstudie, also die Open-Label-Extension-Studie, war eine Studie, die durchgeführt worden ist, um die Patienten zu bridgen, bevor eine kommerzielle Verfügbarkeit der Medikation gegeben ist.

Alle wissenschaftlichen Fragen bezüglich Wirksamkeit sind schon durch die Zulassungsstudie mit ausreichender statistischer Sicherheit geklärt worden, sodass das hier, was die Bewertung der Studienergebnisse angeht, eigentlich unproblematisch ist. Es war eine klassische Open-Label-Extension-Studie, um Patienten im Anschluss an die Studie nicht unbehandelt zu lassen und ihnen die Möglichkeit zu geben, behandelt zu werden, bis eine kommerzielle Verfügbarkeit der Medikation vorhanden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Franzen. – Herr Marx, Nachfrage?

**Herr Dr. Marx:** Ich hatte noch die Frage zu den zwei anderen Aspekten, die unterschiedlichen Respons-Definitionen und die Nichterhebung des Wundverschlusses bei therapienaiven Patienten.

**Herr Prof. Franzen (Krystal Biotech):** Ich habe gesagt, die unterschiedlichen Kriterien waren so: Das eine war eine Open-Label-Extension-Studie. Alle wissenschaftlichen Fragen waren schon durch die Zulassungsstudie mit ausreichender statistischer Sicherheit geklärt, sodass es dort keinen Bedarf mehr gab, noch weitere Fragenstellungen in der Open-Label-Extension-Studie zu klären.

**Herr Temme (Krystal Biotech):** Ich habe noch die Ergänzung dazu, rein aus praktischen Erwägungen, um die Erfassung leichter zu machen. Das ist auch ein Aspekt, der diese Studie auszeichnet. Alle Patienten, die in dieses Studiendesign eingeschlossen wurden, konnten von

der Therapie, die sich in der Phase I, II schon als wirksam erwiesen oder gezeigt hatte, profitieren. Es ist auch Teil dieses Studiendesigns, dass sehr schwer betroffene multimorbide Patientinnen und Patienten möglichst wenig belastet werden. Dementsprechend hat man die Veränderungen in der Open-Label-Extension noch einmal gemacht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Temme. – Herr Marx, Frage beantwortet oder noch eine Nachfrage?

**Herr Dr. Marx:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Frau Bickel, Frau Keuntje und Frau Gisbert-Miralles. Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich möchte gerne auch eine Bestätigung dahin gehend wissen, ob dieselbe Wunde, also wenn sie wieder auftritt, noch einmal mit der Gentherapie behandelt werden kann. Vielleicht kann die Klinikerin dazu eine Einschätzung geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Has, bitte.

**Frau Prof. Dr. Has (Uniklinik Freiburg):** Ja, mit Sicherheit kann die Wunde wieder mit der Gentherapie behandelt werden. Umso öfter die Gentherapie an derselben Stelle aufgetragen wird, umso mehr Zellen nehmen das Gen auf und umso mehr Kollagen VII wird an der Stelle produziert. Das führt zu einer Stabilisierung der Haut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Has. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Keuntje, bitte.

**Frau Keuntje:** Ich habe noch zwei Fragen an den pU: Zum einen geht es um den Endpunkt vollständiger Wundverschluss. Da bestand noch die Unklarheit, wie bei Diskrepanzen zwischen der Bewertung der Wunde durch den Prüfer und der Fotografie vorgegangen worden ist. Ich habe das in ihrer Stellungnahme so verstanden, dass dieser Endpunkt nicht fotografisch bewertet worden ist. Demnach gab es keine zweite Bewertung als solche mit der Fotografie und demnach keine Diskrepanz. Habe ich das richtig verstanden? Könnten Sie das vielleicht noch einmal bestätigen oder entsprechend erläutern?

Die zweite Frage betrifft den Endpunkt Schmerzen beim Verbandswechsel. Ich möchte gerne wissen: Wie wurde dabei vorgegangen? Wurden die beiden Primärwunden am Patienten zeitgleich behandelt bzw. der Verband an diesen gewechselt oder nacheinander? Wie wurde grundsätzlich mit der Versorgung bzw. der Bewertung von bereits verschlossenen Wunden umgegangen? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Frau Ohlendorf, bitte.

**Frau Dr. Ohlendorf (Krystal Biotech):** Ich starte und dann gebe ich weiter. – Ich starte zu dem Punkt mit den Fotografien. Ja, das haben Sie richtig verstanden, so wie wir das erläutert haben. Es sind keine zwei separaten Bewertungen, aber es wurden Fotografien gemacht. Das heißt, der Prüfarzt hat die Wunden auf die Verschlossenheit und auf Vorliegen von Exodat und allem bewertet. Es wurden trotzdem Fotografien gemacht. Das fotografische System wurde auch angewendet, um die Größe der Wunden zu messen. Aber es sind nicht zwei separate Bewertungen der Verschlossenheit oder Offenheit der Wunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, und Schmerzen bei Verbandwechsel. Wer macht das? – Herr Franzen, bitte.

**Herr Prof. Franzen (Krystal Biotech):** Ich übernehmen den zweiten Teil. Es wird die Frage nach dem praktischen Vorgehen gestellt. Es wurden die mit Vektor behandelten Wunden und die mit Placebo behandelten Wunden während einer Visite beurteilt und auch der

Verbandswechsel während einer Visite gemacht, aber konsekutiv, also hintereinander und nicht eine Schwester am rechten Arm und eine Schwester am linken Arm. Das könnte man dem Patienten so auch nicht zuordnen, weil die Verbandswechsel wirklich etwas sind, was für die Patienten durchaus mühevoll und schmerhaft ist.

Trotzdem ist aber die Schmerzbeurteilung für einen Patienten schwierig zu sagen, das hat hier mehr wehgetan als so, weil Schmerz immer ein sehr systemisch erlebtes Ereignis ist. Ich glaube, es ist zu viel erwartet, dass man denkt, selbst wenn die Verbandswechsel hintereinander konsekutiv durchgeführt werden, dass der Patient klar differenzieren kann, hier war der Schmerz so und hier war der Schmerz so. Das ist für die Beurteilung, weil es eine wirklich aufwendige und schwierige Prozedur für die Patienten ist, schwierig, glaube ich, von Patientenseite zu diskriminieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Keuntje, Nachfrage?

**Frau Keuntje:** Nein, das beantwortet meine Frage. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Gisbert-Miralles von der Fb Med, bitte.

**Frau Gisbert-Miralles:** Ich möchte die eine Frage erneut aufgreifen. Mich interessiert, wie vorgegangen wurde, wenn eine Wunde bereits verheilt war, ob bei dieser ebenfalls ein Verbandswechsel durchgeführt und wie bei dieser die Bewertung der Schmerzen durchgeführt wurde?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Franzen, bitte.

**Herr Prof. Franzen (Krystal Biotech):** Eine Wunde, die sich geschlossen hat und bei der die Haut komplett epithelisiert ist, muss nicht weiter verbunden werden. Das macht keinen Sinn. Das gilt sowohl für innerhalb der Studie als auch außerhalb der Studie, solange die Wunde noch offen ist, also keine komplette Reepithelisierung stattgefunden hat, ist ein Verband notwendig und auch sinnvoll. Aber wenn sich die Wunde komplett verschlossen hat und die Haut intakt ist, ist kein weiterer Verband dieser Wunde notwendig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Franzen. – Frau Gisbert-Miralles, bitte.

**Frau Gisbert-Miralles:** Ich möchte noch einmal gezielt nachfragen, weil der Endpunkt Wundverschluss bei allen Patienten erhoben wurde. Wie wurde mit den Patienten vorgegangen oder wie wurden diese Patienten ausgewertet, die eine geschlossene Wunde hatten?

**Herr Prof. Franzen (Krystal Biotech):** Der Bereich, in dem die Wunde gewesen ist, wurde bei jeder Visite wieder beobachtet und geschaut, ob der Wundverschluss weiter da ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Franzen. – Frau Gisbert-Miralles, bitte.

**Frau Gisbert-Miralles:** Meine Frage bezieht sich auf die Bewertung der Schmerzen dieser verschlossenen Wunden. Wurde eine Bewertung vorgenommen, oder wurde keine Bewertung der Schmerzen vorgenommen?

**Herr Prof. Franzen (Krystal Biotech):** Es wurde versucht, dort eine Bewertung der Schmerzen vorzunehmen. Aber wie ich ausgeführt habe, ist es sehr schwierig für den Patienten, lokalisiert zu sagen, hier in dem Bereich habe ich mehr Schmerzen, und in dem Bereich habe ich weniger Schmerzen. Aber es wurde bei jedem Verbandswechsel abgefragt, und wenn eine Wunde geschlossen ist, dann wurde an der Stelle kein Verbandswechsel mehr durchgeführt, aber trotzdem versucht zu erheben, was für ein Schmerzempfinden der Patienten hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Franzen. – Frau Gisbert-Miralles, bitte.

**Frau Gisbert-Miralles:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Ohlendorf hat sich noch einmal gemeldet, dann Frau Teupen und Herr Marx. Frau Ohlendorf, bitte.

**Frau Dr. Ohlendorf (Krystal Biotech):** Meine Meldung war zur Beantwortung der Frage vorhin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Ich habe eine Frage an die Expertin, aber vielleicht auch an den pharmazeutischen Unternehmer. In der Fachinformation steht, dass es durchaus ambulant zu Hause gemacht werden kann. Ist das realistisch, oder wo wird die Versorgung durchgeführt? Die müssen zum Teil Schutzkleidung tragen. Wir wissen, dass es ein schwieriger Punkt ist. Wird das dann eher nur an Zentren gemacht wird? Vielleicht können Sie dazu kurz etwas sagen. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Has, können Sie dazu etwas sagen?

**Frau Prof. Dr. Has (Uniklinik Freiburg):** Danke für diese wichtige Frage. Die Behandlung zu Hause führen wir unter unserer Aufsicht schon durch. Man muss sich vorstellen, dass die Patienten überall in Deutschland leben und nicht unbedingt nah an einem Zentrum. Man muss sich vorstellen, dass die Reise mit einem Kind oder mit einem Erwachsenen mit EB extrem schwierig ist. Es ist wirklich ein Vorteil dieser Therapie, dass sie so einfach durchzuführen und so ungefährlich ist, dass sie auch zu Hause durchgeführt werden kann.

Das ist für die Patienten eine enorme Erleichterung, weil es sonst logistisch und menschlich nicht möglich wäre, ihnen zuzumuten, wöchentlich in Zentren zu reisen. Das funktioniert gut. Man muss sagen, die Eltern, es gibt Pflegedienste und Wundexperten, die die Familien betreuen, die machen sehr gut mit. Wir schulen sie, sie kommen erst einmal in das Zentrum, wir schulen sie, wir machen es einmal mit denen zusammen und dann können sie das zu Hause durchführen. Wir kontrollieren monatlich die Verläufe. Wir fragen nach, was passiert, und so läuft es ganz gut von unserer Seite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber sie kontrollieren die Verläufe telemedizinisch oder durch telefonische Kontakte oder müssen die einmal im Monat kommen? Mir stellt sich die Frage: Sie sagten, wir versuchen das teilweise mit der Gentherapie, teilweise versuchen wir es aber auch bei einzelnen Wunden mit dem Birkenrindenextrakt, und wenn das nicht funktioniert, dann muss man schauen, ob ein Switch kommt. Wie läuft das praktisch? Erscheint der Patient regelmäßig im Zentrum, zwar nicht bei jedem Auftragen, aber einmal im Monat, alle zwei Monate?

**Frau Prof. Dr. Has (Uniklinik Freiburg):** Genau. So ist es.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar, dann habe ich es verstanden. Danke schön, Frau Professor Has. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

**Frau Teupen:** Vielen Dank, Frage beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Marx, bitte.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe eine letzte Frage an den pU. Den Studienunterlagen habe ich soweit entnommen, dass das Regranex-Gel, das einen Wachstumsfaktor beinhaltet, in der Studie nicht ausgeschlossen wurde. Meine Frage wäre: Ist das in der Studie im Kontroll- oder im Interventionsarm zur Anwendung gekommen?

**Frau Dr. Ohlendorf (Krystal Biotech):** Das kann ich schnell beantworten. Es ist nicht zur Anwendung gekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ohlendorf. – Herr Marx, Frage beantwortet?

**Herr Dr. Marx:** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Keuntje, bitte.

**Frau Keuntje:** Ich habe auch noch eine letzte Frage an den pU: Haben Sie die Anteile derer parat, die in der Open-Label-Extension-Studie diese Selbstanwendung durchgeführt haben? Das wurde, wie ich verstanden habe, sowohl im klinischen Setting oder auch nach Schulung durch den Patienten, die Eltern oder das Pflegepersonal selbst angewendet. Das würde mich interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Franzen, bitte.

**Herr Prof. Franzen (Krystal Biotech):** Genaue Zahlen habe ich nicht im Kopf, wie viele in der Open-Label-Extension zu Hause behandelt worden sind. Ich weiß aber von den Kollegen aus den USA, dass fast alle Patienten, die dort behandelt werden, die Therapie in Heimanwendung durchführen. Wie Frau Has gesagt hat, wird auch bei dem überwiegenden Teil der Patienten in Deutschland, die zurzeit eine Therapie bekommen bis auf ganz wenige Ausnahmen, bei denen es sehr spezielle Konstellationen gibt, zum Beispiel der Patient direkt eine Straße neben dem Klinikum wohnt oder so etwas, die Therapie zu Hause durchführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Franzen. – Frau Keuntje,

**Frau Keuntje:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Ich habe keine weiteren Fragen mehr. Ich gebe Ihnen, Herr Temme, die Möglichkeit, zusammenzufassen. Bitte schön.

**Herr Temme (Krystal Biotech):** Vielen Dank für die Möglichkeit, hier zu sprechen und vielen Dank für die engagierte Diskussion. Für uns, glaube ich, war die Diskussion über Schmerzen sehr interessant. Dabei ist wichtig, festzuhalten: Die Studie ist nicht ideal für die Erfassung von Schmerzen. Wir sehen über die gesamte Kohorte nicht, dass mehr Schmerzen kommen, sondern im Gegenteil, es gibt eine positive signifikante Auswertung und sonst starke Tendenzen. Wir haben aber bewusst unseren Zusatznutzen nicht daraus zentral abgeleitet, sondern das als nicht quantifizierbar beschrieben.

Für uns ist der Wundverschluss wichtig. Es ist faktisch so, dass eine Wunde, die geschlossen ist, normalerweise nicht schmerzt. Aus unserer Sicht müsste spätestens jetzt Einigkeit darüber bestehen, dass das hohe Ausmaß der Wirksamkeit auf die Wundheilungsendpunkte mit einer großen Sicherheit belegt ist. Es sollte klarer geworden sein, wie wichtig das Erreichen der Wundheilung für die Betroffenen ist. Schließlich sollte auch Einigkeit darüber bestehen, dass das Sicherheitsprofil von Vyjuvek ohne Zweifel sehr gut ist und die positiven Wirkungen für die Patientinnen und Patienten dadurch nicht geschmälert werden. – Vielen Dank und einen schönen Tag und erkenntnisreiche Anhörungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an Frau Professor Has. Wir werden noch sieben weitere erkenntnisreiche Anhörungen am heutigen Tage haben, vor diesem Hintergrund gehen wir noch durchs komplette Spektrum möglicher Erkrankungen. Herzlichen Dank für Ihre Expertise. Wir werden das zu diskutieren haben und in unsere Bewertung einbeziehen. Damit schließe ich diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 12:19 Uhr