

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Beremagen geperpavec (Vyjuvek®)

Krystal Biotech

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.08.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie GEM-3	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Studienergebnisse und resultierender Zusatznutzen	19
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	28

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Ergebnisse zur vollständigen Wundheilung (primärer und wesentlicher sekundärer Endpunkt)	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	<i>Best supportive care</i>
B-VEC	Beremagen geperpavec
COL7	Kollagen VII
<i>COL7A1</i>	Gen, das für Kollagen VII codiert
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>desoxyribonucleic acid</i>)
DDEB	Dominante dystrophe Epidermolysis bullosa
DEB	Dystrophe Epidermolysis bullosa
EB	Epidermolysis bullosa
EBS	Epidermolysis bullosa simplex
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FLACC-R	<i>Face, Legs, Activity, Cry, Consolability-Scale (revised)</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HSV	Herpes simplex Virus
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ITT	<i>Intention to treat</i>
MD	Mittelwertdifferenz
MW	Mittelwert
OR	Odds Ratio
PFU	<i>Plaque forming unit(s)</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RD	Risikodifferenz
RDEB	Rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch

VAS	Visuelle Analogskala
-----	----------------------

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Krystal Biotech Switzerland GmbH
Anschrift:	Krystal Biotech Switzerland GmbH <i>The Netherland Branch:</i> Atrium Gebouw Strawinskylaan 3051 1077 ZX AMSTERDAM Niederlande

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Krystal Biotech Netherlands, B.V.
Anschrift:	Krystal Biotech Netherlands, B.V. Atrium Gebouw Strawinskylaan 3051 1077 ZX AMSTERDAM Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Beremagen geperpavec
Handelsname:	Vyjuvek®
ATC-Code:	D03AX16
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50472
Pharmazentralnummer (PZN)	19787729
ICD-10-GM-Code	Q81.2 Epidermolysis bullosa dystrophica
Alpha-ID	I119993 (Dystrophe Epidermolysis bullosa)
Für den relevanten ICD-10-GM-Code ist nur eine zugehörige Alpha-ID angegeben; für Q81.2 liegen weitere Alpha-IDs vor. ASK: Arzneistoffkatalog; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; PZN: Pharmazentralnummer	

Beremagen geperpavec (Vyjuvek®, im Folgenden „B-VEC“) ist die erste kausal wirkende Therapie zur Behandlung der sehr seltenen, schweren monogenetischen Hauterkrankung „Dystrophe Epidermolysis bullosa“ (DEB). Ursache der DEB ist ein Gendefekt, der zu einem Mangel an Kollagen VII und den daraus gebildeten Ankerfibrillen führt. Die Ankerfibrillen verbinden die obere Hautschicht, die Epidermis, mit der darunterliegenden Dermis. Ohne diese Bindung kann sich schon bei leichten mechanischen Reizen die Epidermis von der Dermis ablösen. Dies geschieht unter Bildung von Blasen („bullosa“), die dann zu offenen Wunden werden. Aufgrund des Mangels an Ankerfibrillen ist ein primär erfolgter Wundverschluss oft nicht von Dauer und es entstehen immer wieder offene Wunden (Rekurrenz) oder sie schließen sich über längere Zeit gar nicht mehr (Chronifizierung).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Kausal“ bedeutet in diesem Kontext, dass B-VEC lokal zwei funktionelle *COL7A1*-Gene bereitstellt, welches bei DEB-Patienten fehlt oder defekt ist. In der Folge kommt es zur Produktion von Kollagen VII und der Ausbildung von Ankerfibrillen zwischen Dermis und Epidermis. So können sich Wunden bei DEB-Patienten nicht nur schneller verschließen, sondern gleichzeitig wird das Entstehen einer langanhaltend geschlossenen Hautbarriere gefördert.

Der Gentherapie-Vektor basiert auf einem replikationsunfähigen Virus HSV-1 (Herpes simplex Virus Typ 1), welches genetisch so modifiziert wurde, dass zwei Kopien eines cDNA-Transgens exprimiert werden, die für das humane Typ VII-Kollagen (COL7) kodieren. Damit setzt B-VEC direkt an der Krankheitsursache der DEB an, die monogenetisch ist und immer auf eine Mutation des *COL7A1*-Gens zurückgeht. Das Transgen wird dabei nicht in das Genom integriert und die Verwendung des HSV-1-basierten Vektors ermöglicht eine Re-Dosierung, ohne dass ein Wirkverlust beobachtet wird. Deswegen kann B-VEC über den gesamten Prozess der Wundheilung appliziert werden. Dies ermöglicht die Expression von *COL7A1* und die Expression von funktionellen Ankerfibrillen bis zum vollständigen Verschluss der Wunde und darüber hinaus.

Zusammenfassend handelt es sich bei der DEB um eine sehr schwerwiegende Erkrankung, für die mit B-VEC nun erstmals eine Therapie zur Verfügung steht, die über eine rein supportive Behandlung hinausgeht und nicht nur eine schnellere, sondern auch eine länger anhaltende Wundheilung ermöglicht. Dies kann eine deutliche Reduktion der Krankheitslast ermöglichen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Vyjuvek wird angewendet zur Wundbehandlung bei Patienten ab der Geburt mit dystropher Epidermolysis bullosa (DEB) mit Mutation(en) im Gen für die <i>Alpha-1-Kette von Kollagen Typ VII (COL7A1)</i> .	23.04.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit DEB	- ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. c: Beremagen geperpavec ist zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen („Orphan Drug“), eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde dementsprechend nicht festgelegt. DEB: Dystrophie Epidermolysis bullosa		

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

B-VEC ist zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen (Orphan Drug). Dementsprechend sind keine Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 des SGB V vorzulegen, d. h. der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für die Bewertung von B-VEC dementsprechend nicht festgelegt.

Da Vyjuvek[®] (B-VEC) einen Orphan-Drug-Status besitzt, sind die Zulassungsstudien, unabhängig von dem verwendeten Komparator, maßgeblich für die Bewertung. Der Studienkomparator der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie GEM-3 ist „Best Supportive Care (BSC)“. Da bisher keine Behandlungsmöglichkeiten verfügbar sind, die ein langanhaltendes Verschließen von Wunden ermöglichen, ist auch der derzeitige Therapiestandard für DEB-Patienten eine bestmögliche supportive Behandlung (BSC), was unter anderem Wundversorgung, Desinfektion und Schmerztherapie umfasst. Dies wurde auch im Rahmen eines Beratungsgesprächs nach § 8 der AM-NutzenV vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, so dass in diesem Fall der Komparator der Phase-III-Studie der hypothetischen zweckmäßigen Vergleichstherapie für B-VEC entspricht.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC beruht auf der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie GEM-3, in der die Wirksamkeit und Sicherheit einer B-VEC-Behandlung im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung untersucht wurde (zusätzlich zu BSC). Bei GEM-3 handelt es sich um eine kontrollierte Studie mit Intrapatienten-Randomisierung. Durch dieses Design wird der Schwere, der Seltenheit (in Deutschland werden unter 1.000 Patienten vermutet) und der Heterogenität der Erkrankung Rechnung getragen. Auch wenn es sich um eine monogenetische Krankheit handelt, gibt es eine Vielzahl an Mutationen dieses Gens und an symptomatischen Ausprägungen. Nur durch die Randomisierung von vergleichbaren Wunden eines Patienten lässt sich der Effekt auf die Wundheilung valide erfassen. Die Studienplanung orientierte sich an Empfehlungen der Zulassungsbehörde und an den Ergebnissen der ebenfalls randomisierten und kontrollierten Phase-I/II-Studie GEM-1.

In der Studie GEM-1 wurde das Wirkprinzip von B-VEC in der Praxis bestätigt: Die topische Anwendung von B-VEC-Gel auf offenen Wunden führte zur Bildung von vollständigem COL7 und zur Ausbildung von funktionellen Ankerfibrillen am Übergang zwischen Dermis und Epidermis. Als Konsequenz zeigten mit B-VEC behandelte Wunden eine schnellere Wundheilung und ein höherer Anteil an Wunden verheilte vollständig. Die verheilte Haut blieb zudem länger geschlossen.

Neben den Erfahrungen aus der Studie GEM-1 wurden für die Phase-III-Studienplanung Empfehlungen der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA herangezogen, insbesondere zur Endpunktdefinition und zur Randomisierung. Im Unterschied zu GEM-1 wurde in GEM-3 eine einheitliche Dosierung gewählt, die Beobachtungsdauer wurde auf 26 Wochen erhöht und die Wundheilung noch stringenter definiert. Basierend auf den in GEM-1 beobachteten Effektstärken (Fallzahlplanung) wurden 31 Patienten in die Phase-III-Studie eingeschlossen, bei denen jeweils zwei als vergleichbar eingeschätzte Wunden randomisiert mit entweder B-VEC oder Placebo behandelt wurden. Durch dieses Vorgehen konnte die hohe genetische Variabilität der Erkrankung als Einflussfaktor auf die Wundheilung kontrolliert werden. Zusätzlich zu der validen Erfassung des primären Endpunktes Wundheilung verhindert die Wahl von Wunden und nicht Patienten als Randomisierungseinheit, dass sehr schwer erkrankte Patienten zu regelmäßigen Visiten erscheinen müssen und den damit verbundenen Risiken

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ausgesetzt sind, um dann nur mit Placebo behandelt zu werden, obwohl erstmals eine nachgewiesen wirksame Therapie zur Verfügung steht. Die Ergebnisse der Studie GEM-3 sind in der folgenden Tabelle 1-7 zusammengefasst.

Tabelle 1-7: Ergebnisse der Studie GEM-3

Endpunkt	Ergebnisse		
Mortalität			
Gesamtmortalität	Es sind keine Todesfälle eingetreten.		
Morbidität			
Vollständige Wundheilung	Responder		
	B-VEC	Placebo	
	Vollständige Wundheilung zu Monat 6 (Woche 22&24 oder Woche 24&26, d. h. nach 14 Tagen bestätigt)	20,9 (67,4 %)	6,7 (21,6 %) RR = 3,23 [1,42; 7,33] OR = 7,27 [1,89; 27,88] RD = 45,8 [23,6; 68,0] p = 0,0019 ^a
	Vollständige Wundheilung zu Monat 3 (Woche 8&10 oder Woche 10&12, d. h. nach 14 Tagen bestätigt)	21,9 (70,6 %)	6,1 (19,7 %) RR = 3,30 [1,50; 7,25] OR = 9,40 [2,47; 35,88] RD =51,0 [29,3; 72,6] p = 0,0005 ^a
Vollständige Wundheilung zu Monat 3 und 6 (langanhaltender Wundverschluss)	15,4 (49,7 %)	2,2 (7,1 %)	RR = 6,46 [1,52; 27,38] OR = 12,55 [1,76; 89,70] RD = 42,6 [22,6; 62,6] p = 0,0016 ^a
Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)	Veränderung; MW (SD)		
	B-VEC	Placebo	
	Patienten ≥ 6 Jahre N = 27		
	Woche 22		
	-0,88 (2,346)	-0,71 (2,476)	MD = -0,61 [-1,10; -0,13] p = 0,0156
	Woche 24		
	-0,64 (2,325)	-0,08 (2,548)	MD = -0,88 [-1,79; 0,03] p = 0,0580
	Woche 26		
-0,63 (2,123)	-0,38 (2,871)	MD = -0,56 [-1,17; 0,05] p = 0,0717	
Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)	Veränderung; MW (SD)		Keine Berechnung eines Gruppenvergleichs (n = 4), die Ergebnisse, die für B-VEC und Placebo berichtet wurden, sind vergleichbar (Abnahme des Schmerzes)
	B-VEC	Placebo	
	Woche 22		
	-0,25 (3,304)	-1,00 (2,000)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse
	Woche 24 -1,25 (2,630) -1,25 (2,630) Woche 26 -1,50 (2,380) -1,50 (2,380)
EQ-5D VAS (allgemeiner Gesundheitszustand) Patienten ≥ 12 Jahre N = 21	<u>Baseline</u> MW = 58,6 (23,9) <u>Woche 26</u> MW = 71,1 (20,45) Mittlere Verbesserung: 12,5 Punkte Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte 8/21 (38,1 %) ^b
Skindex-29, Symptome Patienten ≥ 12 Jahre N = 21	Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18) <u>Baseline</u> MW = 67,36 (18,733) <u>Woche 26</u> MW = 65,03 (17,160) Mittlere Veränderung: -2,33 Punkte ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Skindex-29, Emotion Patienten ≥ 12 Jahre N = 21	Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18) <u>Baseline</u> MW = 54,72 (19,299) <u>Woche 26</u> MW = 52,06 (18,161) Mittlere Veränderung: -2,66 Punkte ^c
Skindex-29, Funktion Patienten ≥ 12 Jahre N = 21	Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18) <u>Baseline</u> MW = 54,11 (19,447) <u>Woche 26</u> MW = 53,14 (20,222) Mittlere Veränderung: -0,97 Punkte ^c
Skindex-29, Gesamtscore Patienten ≥ 12 Jahre N = 21	Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18) <u>Baseline</u> MW = 57,51 (17,38) <u>Woche 26</u> MW = 55,62 (17,43) Mittlere Veränderung: -1,89 Punkte ^c
Sicherheit/Verträglichkeit ^d	
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Patienten mit Ereignis: 18 (58,1 %)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Patienten mit Ereignis: 3 (9,7 %)
Schwere unerwünschte Ereignisse	Patienten mit Ereignis: 2 (6,5 %)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben	Patienten mit Ereignis: 0
Spezifische unerwünschte Ereignisse	Es wurden keine spezifischen unerwünschten Ereignisse identifiziert.

a: Bei den p-Werten handelt es sich um die p-Werte aus dem Studienbericht (berechnet für das OR). Der p-Wert resultiert jeweils aus einem exakten McNemar Test. Fehlende Werte wurden unter der Annahme imputiert, dass sie zufällig fehlen, die Ersetzung erfolgte über multiple Imputation.

b: Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gezählt.

c: Keine formale Auswertung, Baselinewerte liegen für 21 Patienten, Werte zu Woche 26 für 18 Patienten vor.

d: Die Raten an unerwünschten Ereignissen umfassen alle Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind, unabhängig von einem potenziellen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Lediglich ein einziges unerwünschtes Ereignis (**nicht** schwer/schwerwiegend) wurde als möglicherweise als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Mortalität

In der Studie GEM-3 sind keine Todesfälle eingetreten.

Morbidität*Vollständige Wundheilung*

Die Behandlung mit B-VEC führte zu mehr als einer Verdreifachung des Anteils der Wunden, die nach 6 Monaten Behandlung vollständig verheilt waren (B-VEC vs. Placebo). Von den 31 randomisierten Wundpaaren der primären ITT-Analyse waren 67,4 % der B-VEC-Wunden verheilt, im Vergleich zu 21,6 % der mit Placebo behandelten Wunden ($p = 0,002$). Der signifikante und klinisch relevante Vorteil zeigte sich bereits zu Monat 3: Zu dem früheren Zeitpunkt waren 70,6 % der mit B-VEC behandelten Wunden verheilt, im Vergleich zu 19,7 % der Wunden in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$). Verschiedene Sensitivitätsanalysen bestätigten die Robustheit des beobachteten Effektes. Aus den beobachteten Ereignisraten ergeben sich relative Risiken von 3,23 [1,42; 7,33] („Monat 6“) und 3,30 [1,50; 7,25] („Monat 3“).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

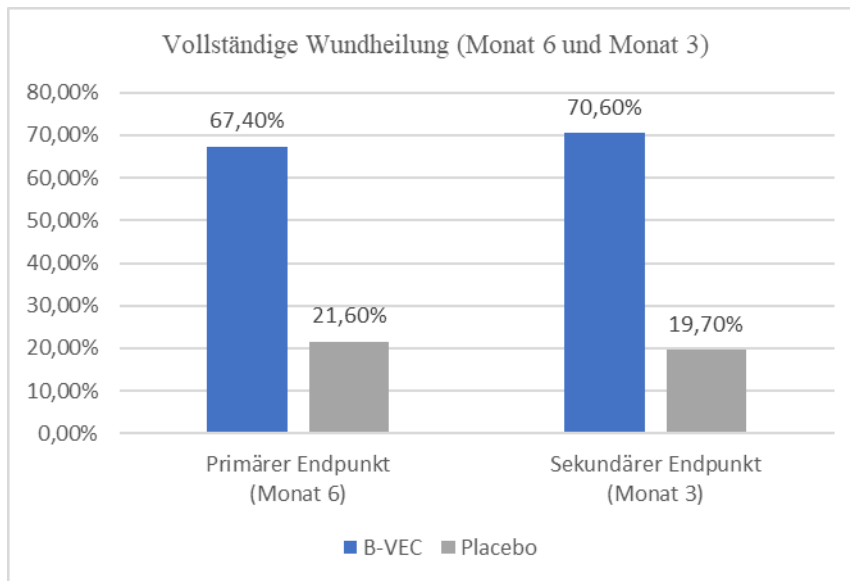


Abbildung 4-1: Ergebnisse zur vollständigen Wundheilung (primärer und wesentlicher sekundärer Endpunkt)

Die unterstützende Auswertung einer vollständigen Wundheilung sowohl zu Monat 3 als auch zu Monat 6 („Langanhaltende Wundheilung“) spiegelt die langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen an dem behandelten Hautareal wider. Eine Wundheilung zu Monat 3 und Monat 6 wurde bei 49,7 % der B-VEC-Wunden beobachtet und lediglich bei 7,1 % der Placebo-Wunden. Daraus ergibt sich ein langanhaltender und statistisch signifikanter Behandlungsvorteil ($p = 0,0016$) mit einem relativen Risiko von 6,46 [1,52; 27,38]. Auch die Robustheit dieser Analyse wurde durch Sensitivitätsanalysen bestätigt.

Schmerz bei der Wundbehandlung

Der prozedurale Schmerz („Schmerz bei der Wundbehandlung“) wurde in der Studie GEM-3 entsprechend dem jeweiligen Alter des Patienten über zwei verschiedene Messinstrumente erhoben: Patienten ab einem Alter von 6 Jahren beurteilten den Schmerz über eine visuelle Analogskala (VAS), während bei Patienten < 6 Jahre die Beurteilung von einem Betreuer/Elternteil vorgenommen wurde (unter Verwendung des validierten Fragebogens FLACC-R). In beiden Altersgruppen wurde über die Studie hinweg eine Abnahme des Schmerzes bei der Wundbehandlung beobachtet.

In der Patientengruppe ab 6 Jahre ($n = 27$) nahm der mittlere Schmerz (VAS) während der Behandlung ab. Diese Abnahme war bei den B-VEC-Wunden größer als bei der Behandlung der Placebo-Wunden. Trotz der niedrigen Patientenzahl und den Herausforderungen, die mit einer Inpatienten-Bewertung assoziiert sind, war der Gruppenunterschied in der ANCOVA-Analyse in Woche 22 signifikant zugunsten von B-VEC.

In der Patientengruppe ≤ 6 Jahre ($n = 4$) wurde kein Unterschied zwischen den B-VEC-Wunden und den Placebo-Wunden beobachtet (FLACC-R), in beiden Gruppen erreichten die Patienten zum Studienende in Woche 26 einen Wert von 0 bei einem Ausgangswert von im Mittel 1,50.

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

DEB-Patienten leiden an einer schwerwiegenden Erkrankung und haben eine Vielzahl schmerzender und schlecht verheilender Wunden, die ihren allgemeinen Gesundheitszustand prägen. Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in GEM-3 über die VAS des EQ-5D erfasst. Im Verlauf der Studie haben im Vergleich zum Baseline-Wert die Patienten im Mittel eine Verbesserung um 12,5 Punkte gezeigt. 12 der 18 Patienten (66,7 %), für die ein Wert vorlag, haben insgesamt eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes berichtet (4 Patienten berichteten eine Verschlechterung, 2 keinen Unterschied). Eine Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) wurde für 38,1 % der Patienten dokumentiert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Skindex-29

Die Einschätzung der Patienten ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde über den Skindex-29 erfasst. Die Auswertung erfolgte differenziert nach den Domänen Symptome, Funktion und Emotion. In allen den Bereichen „Symptome“, „Emotion“, „Funktion“ und auch für den Gesamtscore wurde über den Studienverlauf eine leichte Abnahme des mittleren Punktwertes berichtet (Verbesserung).

Sicherheit/Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie GEM-3 hatten insgesamt 18 Patienten (58,1 %) ein unerwünschtes Ereignis, überwiegend milder oder moderater Natur. Lediglich ein einziges aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (Erythem, nicht schwer/schwerwiegend) wurde als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.

Da die meisten unerwünschten Ereignisse nur bei einzelnen Patienten auftraten, kann aus den vorliegenden Studiendaten eine sehr gute Verträglichkeit abgeleitet werden. Die am häufigsten im Verlauf der Studie berichteten Ereignisse (Pruritus, Schüttelfrost, Plattenepithelkarzinom) wurden von jeweils 3 Patienten (9,7 %) berichtet. Genauer untersucht wurde der mögliche Zusammenhang mit der Studienmedikation für die aufgetretenen Plattenepithelkarzinome, die grundsätzlich mit dem Krankheitsgeschehen der DEB verbunden sind. Hier wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation ausgeschlossen.

Kein Patient hat die B-VEC-Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Studie bei 3 Patienten beobachtet. Die konkreten Ereignisse waren Diarrhoe, Zellulitis, Anämie und eine positive Blutkultur, d. h. Ereignisse, die bei Patienten mit DEB gehäuft zu beobachten sind.

Insgesamt konnten über die 26-wöchige Behandlung in der Studie GEM-3 keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse identifiziert werden, die direkt mit der Behandlung verknüpft sind. Diese Beobachtung ist in guter Übereinstimmung mit dem Ergebnis der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Phase-I/II-Studie GEM-1: In der Studie GEM-1 wurden Blut- und Urinproben auf Vektor-DNA untersucht. In keiner der Blutproben konnte Vektor-DNA nachgewiesen werden, d. h. B-VEC wird nicht oder nur in geringem Ausmaß systemisch aufgenommen, weshalb auch keine relevanten systemischen Nebenwirkungen erwartet wurden. Auch in der Studie GEM-1 hat kein Patient die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen und es sind weder schwere noch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet worden. Die Beobachtungsdauer der Studie GEM-1 war allerdings kürzer als diejenige der Studie GEM-3 und es wurden weniger Patienten eingeschlossen. Eine längere Beobachtung wurde durch die Studie B-VEC-EX-02 ermöglicht: in dieser Studie wurden 24 von 29 Patienten, die die Studie GEM-3 beendet hatten, weiter behandelt und beobachtet (82,8 %). Außerdem wurden 23 Patienten neu in die Studie aufgenommen. Die eingeschlossenen 47 Patienten wurden insgesamt im Mittel 475,1 Tage beobachtet. In diesem Zeitraum hat kein Patient die Studie oder die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Es wurden auch über die längere Beobachtung keine für B-VEC spezifischen Sicherheitssignale identifiziert.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit DEB	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Eine weitreichende Verbesserung der Erkrankung erfordert, dass das bei DEB-Patienten fehlende oder nicht funktionelle Kollagen VII in den Hautzellen produziert wird. B-VEC ist eine Gentherapie, die genau hier ansetzt: Nach topischer Applikation auf offene Wunden wird Kollagen VII exprimiert, Ankerfibrillen an der Basalmembran werden gebildet und eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

normale Wundheilung wird eingeleitet. In der Studie GEM-1 wurde nicht nur indirekt über die hohe klinische Wirksamkeit, sondern auch direkt über den histologischen Nachweis gezeigt, dass dieser Prozess bei DEB-Patienten tatsächlich zur Bildung von Haut mit intakten Ankerfibrillen führt und so eine länger anhaltende Wundheilung ermöglicht. Belegt wurde der erhebliche medizinische Nutzen mit der Zulassungsstudie GEM-3, einer randomisierten, kontrollierten Studie, in der die B-VEC-Behandlung mit Best Supportive Care (BSC) verglichen wird. Der Zusatznutzen, der sich von den GEM-3-Studienergebnissen ableiten lässt, ist unten dargestellt und nachfolgend beschrieben.

Tabelle 1-9: Studienergebnisse und resultierender Zusatznutzen

Endpunkt	Ergebnisse	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität	Es sind keine Todesfälle eingetreten.	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Morbidität		
Vollständige Wundheilung ITT-Population N = 31 Vollständige Wundheilung zu Monat 6 (Woche 22&24 oder Woche 24&26, d. h. nach 14 Tagen bestätigt) Vollständige Wundheilung zu Monat 3 (Woche 8&10 oder Woche 10&12, d. h. nach 14 Tagen bestätigt) Vollständige Wundheilung zu Monat 3 <u>und</u> 6 (langanhaltender Wundverschluss)	RR = 3,23 [1,42; 7,33] Inverser Effektschätzer: RR = 0,31 [0,14; 0,70] RR = 3,30 [1,50; 7,25] Inverser Effektschätzer: RR = 0,30 [0,14; 0,67] RR = 6,46 [1,52; 27,38] Inverser Effektschätzer: RR = 0,15 [0,04; 0,66]	Erheblicher Zusatznutzen
Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS) Patienten $\geq$ 6 Jahre N = 27	<u>Woche 22</u> MD = -0,61 [-1,10; -0,13] <u>Woche 24</u> MD = -0,88 [-1,79; 0,03] <u>Woche 26</u> MD = -0,56 [-1,17; 0,05]	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R) Patienten < 6 Jahre N = 4	<u>Woche 22</u> MW (B-VEC) = -0,25 (3,304) MW (Placebo) = -1,00 (2,000) <u>Woche 24</u> MW (B-VEC) = -1,25 (2,630) MW (Placebo) = -1,25 (2,630) <u>Woche 26</u> MW (B-VEC) = -1,50 (2,380) MW (Placebo) = -1,50 (2,380)	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse	Ausmaß des Zusatznutzens
EQ-5D VAS (allgemeiner Gesundheitszustand) Patienten ≥ 12 Jahre N = 21	<u>Baseline</u> MW = 58,6 (23,9) <u>Woche 26</u> MW = 71,1 (20,45) Mittlere Verbesserung: 12,5 Punkte Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte 8/21 (38,1 %)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Skindex-29, Symptome Patienten ≥ 12 Jahre N = 21	Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18) <u>Baseline</u> MW = 67,36 (18,733) <u>Woche 26</u> MW = 65,03 (17,160) Mittlere Verbesserung: -2,33 Punkte	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Skindex-29, Emotion Patienten ≥ 12 Jahre N = 21	Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18) <u>Baseline</u> MW = 54,72 (19,299) <u>Woche 26</u> MW = 52,06 (18,161) Mittlere Verbesserung: -2,66 Punkte	Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
Skindex-29, Funktion Patienten ≥ 12 Jahre N = 21	Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18) <u>Baseline</u> MW = 54,11 (19,447) <u>Woche 26</u> MW = 53,14 (20,222) Mittlere Verbesserung: -0,97 Punkte	
Skindex-29, Gesamtscore Patienten ≥ 12 Jahre N = 21	Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18) <u>Baseline</u> MW = 57,51 (17,38) <u>Woche 26</u> MW = 55,62 (17,43) Mittlere Verbesserung -1,89 Punkte	
Sicherheit/Verträglichkeit		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse	Ausmaß des Zusatznutzens
Safety-Population, N = 31		
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Patienten mit Ereignis: 18 (58,1 %)	Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden ist nicht belegt.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Patienten mit Ereignis: 3 (9,7 %)	
Schwere unerwünschte Ereignisse	Patienten mit Ereignis: 2 (6,5 %)	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben	Patienten mit Ereignis: 0	
Spezifische unerwünschte Ereignisse	Es wurden keine spezifischen unerwünschten Ereignisse identifiziert.	

Mortalität

In der Studie GEM-3 sind keine Todesfälle eingetreten. Ein Zusatznutzen oder ein größerer Schaden ergibt sich in Bezug auf die Mortalität aus den Studiendaten daher nicht.

Eine bessere Wundheilung bzw. das Verhindern von chronischen Wunden kann langfristig das Mortalitätsrisiko senken. Eine häufige Ursache für frühzeitigen Tod von DEB-Patienten sind bösartige Plattenepithelkarzinome und deren Komplikationen. Das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen korreliert mit dem Ausmaß und der Chronizität von Wunden und es gibt Hinweise, dass auch speziell das Fehlen von Kollagen VII einen proinflammatorischen Effekt hat und das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen begünstigt. Dieser Zusammenhang könnte zusätzlich erklären, warum Plattenepithelkarzinome bei DEB-Patienten in der Regel besonders aggressiv sind. Dementsprechend ist die Erwartung, dass durch die Behandlung mit B-VEC ein frühzeitiges Versterben von Patienten verhindert werden kann, durch den großen, bisher unerreichten Effekt auf die Wundheilung (s. unten) und die Substitution von COL7 selbst gerechtfertigt. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen noch keine Daten vor, um diesen Effekt belegen zu können.

Offene Wunden bergen immer das Risiko einer Infektion, die schwerwiegende Konsequenzen haben kann. Folglich reduziert sich durch das Verheilen von Wunden auch das Mortalitätsrisiko, das mit einer akuten Sepsis verbunden ist. Bei DEB-Patienten (Zielpopulation) stellt dies ein relevantes Mortalitätsrisiko dar, ist aber nicht so häufig, dass ein diesbezüglicher Vorteil in einer klinischen Studie über 26 Wochen nachgewiesen werden kann.

Morbidität

Die Ergebnisse der Studie GEM-3 belegen den deutlichen Effekt, der durch die Behandlung erreicht werden konnte: Sowohl in Monat 3 als auch in Monat 6 waren ca. 70 % der B-VEC-Wunden verheilt im Vergleich zu ca. 20 % der Placebo-Wunden. Das Ergebnis ist statistisch signifikant, das RR von 0,31 mit 95%-KI-Grenzen von 0,14 und 0,70 ergibt nach IQWiG-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Methodik einen erheblichen Zusatznutzen. Klinisch stellt die vollständige Wundheilung eine deutliche, bisher durch keine Therapie erreichte Verbesserung des therapeutischen Nutzens dar. Konkret bedeutet dies eine Verheilung der Wunden und eine langfristige Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen dadurch, dass die Haut langanhaltend verschlossen bleibt. Damit wird die Krankheitslast der Patienten deutlich gesenkt und es ergibt sich auch nach AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen. Zur Bestätigung, dass es sich nicht nur um einen kurzfristigen Effekt, sondern um eine tatsächlich erreichte Wundheilung handelt, wurde untersucht, wie viele der initial randomisierten Wunden sowohl zu Monat 3 als auch Monat 6 verschlossen waren („Langanhaltende Wundheilung“). Auch für diese Auswertung ergibt sich mit $RR = 0,15 [0,04; 0,66]$ ein erheblicher Zusatznutzen. Die Größe des Effektes, die Bedeutung der Wundheilung für DEB-Patienten und die Dauer des Effektes entsprechen einem **erheblichen Zusatznutzen**. Neben dem direkten Effekt auf die schweren, offenen Wunden, der in der Studie GEM-3 gezeigt werden konnte, wird durch das Durchbrechen der Chronifizierung¹ das Risiko für Folgekomplikationen gesenkt.

Zusätzlich wurden in der Studie B-VEC-EX-02 die mit B-VEC behandelten Wunden weiter beobachtet: auch 12 Monate nach Beendigung der Phase-III-Studie waren 62,5 % der weiter beobachteten Wunden noch vollständig geschlossen. In der Studie B-VEC-EX-02 wurde für einzelne Patienten mit sehr großen Wunden, z. B. im Bereich des Rückens, ein Schließen der Wunden erreicht, welches den Patienten alltägliche Bewegungen wie das angelehnte Sitzen oder das Schlafen auf dem Rücken wieder ermöglichten. Aufgrund der Größe waren diese Wunden in der Studie GEM-3 als sekundäre Wunden klassifiziert, da keine vergleichbare Wunde zur Randomisierung verfügbar war. Diese Ergebnisse unterstreichen den erheblichen Zusatznutzen, der auf Basis der Studie GEM-3 abgeleitet werden kann.

Der prozedurale Schmerz wurde in GEM-3 je nach Altersgruppe mit einer VAS (Patienten ≥ 6 Jahre) oder über den FLACC-R (Patienten < 6 Jahre) erhoben. Über beide Erhebungen zeigte sich im Verlauf der Studie eine Abnahme des Schmerzes bei der Wundbehandlung. Nur 4 Kinder waren jünger als 6 Jahre. Bei diesen Kindern betrug der FLACC-R-Score zu Woche 26 0 Punkte (keine Schmerzen), und zwar sowohl bei den mit B-VEC als auch bei den mit Placebo behandelten Wunden. Bei den älteren Patienten, die in der Lage waren, selbst Auskunft über ihre Schmerzen zu geben, zeigte sich eine deutlichere Schmerzzunahme bei den mit B-VEC behandelten Wunden als bei den mit Placebo behandelten Wunden. Der Gruppenunterschied war ausschließlich in der ANCOVA-Analyse zu Woche 22 signifikant. Die Studie war nicht gepowert, um für diesen Endpunkt einen signifikanten Effekt zu zeigen, die positive Tendenz zugunsten der Intervention unterstützt jedoch den erheblichen Zusatznutzen, der im Bereich der Wundheilung gezeigt werden konnte.

Für den Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS liegen deskriptive Werte zu Studienbeginn und zum Studienende vor. Vergleichende Daten wurden in der Studie GEM-3 für diesen Endpunkt

¹ Chronische Wunden stellen in der Behandlung von DEB-Patienten eine spezielle Herausforderung dar. Eine verbindliche Definition, ab wann eine Wunde als „chronisch“ eingestuft wird, gibt es nicht, aber es ist gängige Praxis, Wunden, die sich nach 3 Monaten nicht verschlossen haben, entsprechend zu klassifizieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nicht erhoben. Insgesamt zeigte sich über die EQ-5D VAS mit einer Zunahme von im Mittel 12,5 Punkten eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustands, wobei 38,1 % der Patienten eine klar klinisch relevante Verbesserung um ≥ 15 Punkte (15 % der Skalen-spannweite) zeigten. In der Studie GEM-3 wurden nicht alle offenen Wunden mit B-VEC behandelt, so dass die bereits innerhalb dieser Studie beobachtete Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes zeigt, dass auch die Verheilung einzelner Wunden für DEB-Patienten von hoher Relevanz ist. Durch das Erreichen einer tatsächlichen Wundheilung und die Bildung von Hautflächen, die weniger vulnerabel sind, kann über eine langfristige Behandlung eine sehr deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes erwartet werden. In der Studie GEM-3 wurde die auf B-VEC randomisierte Wunde des primären Wundpaares sowie ausgewählte sekundäre Wunden behandelt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Skindex-29 liegen deskriptive Werte zu Studienbeginn und zum Studienende vor. Insgesamt wurde nur eine leichte Verbesserung der Lebensqualität bzw. der über dieses Messinstrument erhobenen Symptome der Patienten (Emotion, Funktion, Symptome und Gesamtscore) beobachtet. Ein Zusatznutzen lässt sich auf Basis dieser Daten nicht ableiten.

Auch wenn es sich beim Skindex-29 um einen Fragebogen handelt, der spezifisch für Hauterkrankungen entwickelt wurde, erfolgte die Entwicklung und Validierung nicht für Patienten mit DEB, sondern für Patienten mit weniger schweren Hauterkrankungen. Für viele der Aspekte, die vom Skindex-29 abgefragt werden, können am Ende einer 26-wöchigen Behandlung von DEB-Patienten keine relevante Verbesserung erwartet werden.

Aufgrund des Studiendesigns der Studie GEM-3 mit Inpatienten-Randomisierung liegt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Gruppenvergleich verschiedener Behandlungsgruppen vor, was die Beurteilung der Daten erschwert. Die Ergebnisse zum Skindex-29 stellen den erheblichen Zusatznutzen von B-VEC jedoch nicht in Frage.

Sicherheit/Verträglichkeit

B-VEC wird als Gel auf die Wunden aufgetragen. Durch diesen Applikationsweg unterscheidet es sich von anderen Gentherapien, die zur Behandlung der DEB in Entwicklung sind, welche invasive Eingriffe erfordern. Als nicht-integrierender Vektor kann B-VEC Zellen in die Lage versetzen, Kollagen VII zu exprimieren, ohne dabei die Integrität der Wirts-DNA zu schädigen. Daher wird z. B. nicht erwartet, dass die Behandlung mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergeht. In der Phase-I/II-Studie wurde zudem gezeigt, dass keine oder eine höchstens geringfügige systemische Aufnahme des Vektors stattfindet, was eine sichere Anwendung gewährleistet.

B-VEC hat sich in allen Studien als sehr gut verträglich gezeigt. In der Phase-III-Studie GEM-3 sind nur wenige schwere/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet worden. Keines dieser Ereignisse wurde als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Kein Patient hat die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen. Die längere

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beobachtung und die Beobachtung von zusätzlichen Patienten in der Studie B-VEC-EX-02 bestätigt die Ergebnisse der Studie GEM-3. Die Möglichkeit der Zuordnung eventueller systemischer Ereignisse und damit die Bewertung von unerwünschten Ereignissen ist z. B. für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse durch das Studiendesign mit intraindividuieller Randomisierung limitiert. Eine Bewertung der Sicherheit insgesamt ist jedoch möglich und wurde auch im Rahmen der Zulassungsentscheidung durchgeführt. Aufgrund des niedrigen Sicherheitsrisikos und der guten Verträglichkeit ist die Behandlung mit B-VEC nicht nur durch Ärzte, sondern auch durch Pflegekräfte und ausgebildete Patienten im häuslichen Setting möglich. Trotz der genannten Einschränkungen lässt die insgesamt gezeigte gute Verträglichkeit (geringe Anzahl besonders von schweren/schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, aber auch Ereignissen insgesamt) und deren Konsistenz mit dem pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Profil von B-VEC mit ausreichender Sicherheit schlussfolgern, dass eine Herabstufung des erheblichen Zusatznutzens nicht gerechtfertigt ist.

Fazit zum Zusatznutzen

Die Ergebnisse zur Wundheilung entsprechen einem großen, mit den bisherigen Therapiemöglichkeiten nicht erreichten Effekt. Die Patienten leiden an einer schwerwiegenden Symptomatik, die durch die Verheilung der behandelten Wunden langanhaltend gelindert wird. Perspektivisch kann sich durch die Reduktion des Risikos für Plattenepithelkarzinome auch eine Reduktion des Mortalitätsrisikos ergeben. Vor dem Hintergrund des zielgerichteten und rein lokalen Wirkmechanismus und der vorhandenen Labordaten zu B-VEC ergeben sich aus dem in Studien gezeigten guten Sicherheitsprofil und den deskriptiven Daten zum Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Anhaltspunkte, die eine Herabstufung des Zusatznutzens rechtfertigen würden. In der Gesamtschau resultiert somit ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Trotz der hohen Aussagesicherheit in Bezug auf die Wundheilung wird die Aussagesicherheit für den Zusatznutzen insgesamt lediglich als Anhaltspunkt eingestuft. Grund dafür sind Einschränkungen in Bezug auf die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, des Gesundheitszustandes und der unerwünschten Ereignisse, die sich aus dem Studiendesign mit intraindividuieller Randomisierung (Vorteil einer unverzerrten Erfassung der Wundheilung) ergeben, sowie die fehlende statistische Power für sekundäre Studienendpunkte.

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

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

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

Die Zielpopulation von B-VEC sind Patienten mit dystropher Epidermolysis bullosa (DEB) mit einer Mutation im *COL7A1*-Gen.

„Epidermolysis bullosa“ (EB) ist der Oberbegriff für eine heterogene Gruppe erblich bedingter unheilbarer Hauterkrankungen, von denen B-VEC für die monogenetische Unterform DEB zugelassen ist. Alle Formen und Ausprägungen der Epidermolysis bullosa sind durch eine mechanische Fragilität der Epidermis charakterisiert. Bereits durch triviale Belastung, v. a. durch Scherkräfte, entstehen an Haut und Schleimhäuten Blasen, Erosionen und offene Wunden. Die Wundbelastung hat für die Patienten direkte Effekt (z. B. Schmerzen, Infektionen, Mangelernährung) und Folge-Auswirkungen (z. B. Vernarbungen, Verwachsungen, Kontrakturen, Pseudosyndaktilie, Plattenepithelkarzinome, Anämie, Gedeihstörungen) von schwerwiegendem Ausmaß.

Den Unterformen der Erkrankung liegen verschiedene genetische Defekte zugrunde, die dazu führen, dass die Ablösung der Epidermis in einer unterschiedlichen Schicht erfolgt. Bei DEB-Patienten löst sich die Epidermis tief ab, unterhalb der Basalmembran (Lamina densa). Anders als die anderen Unterformen ist der zugrundeliegende Defekt bei der DEB monogenetisch, es handelt sich immer um eine Mutation im *COL7A1*-Gen. *COL7A1* kodiert für Kollagen VII, ein Protein, aus dem Ankerfibrillen in der Basalmembran gebildet werden. Die Ankerfibrillen sind U-förmig und reichen von der epidermal-dermalen Basalmembran bis in das Stratum papillare der Dermis. Damit sind sie eine wesentliche Komponente der Hautintegrität. Durch das Fehlen von Kollagen VII ist die Verankerung der Epidermis mit der Dermis gestört, was zu der beobachteten Fragilität von Haut und Schleimhäuten führt. DEB kann entweder autosomal dominant (DDEB) oder autosomal rezessiv (RDEB) vererbt werden.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

DEB ist eine sehr schwerwiegende Erkrankung, die eine hohe Krankheitslast mit sich bringt. Besonders in der Ausprägung schwerer generalisierter RDEB ist die Erkrankung mit gravierenden Einschränkungen der Lebensqualität der betroffenen Patienten und einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden. Vor der Zulassung von B-VEC war keine Therapie zur Behandlung der DEB verfügbar, die das Potenzial hat, den Kollagen-VII-Defekt zu korrigieren. Das bisherige Behandlungskonzept umfasste somit nur Maßnahmen, die die symptomatische Krankheitslast des Patienten reduzieren, sowie Versuche, schwerwiegende sekundäre Komplikationen zu vermeiden. Alle diese Maßnahmen zielen darauf ab, eine möglichst gute Lebensqualität zu erhalten. Der Krankheitsverlauf, bzw. das Entstehen neuer Wunden und Narben, sowie nachfolgender Komplikationen lassen sich jedoch durch keine der bisher möglichen Behandlungsalternativen verhindern. Die Wundbehandlung besteht in der Regel aus Wundbädern und Wundverbänden, die teilweise täglich mit hohem Aufwand und unter Schmerzen gewechselt werden müssen. Seit Juni 2022 ist mit Birkenrindenextrakt (Filsuvez®) ein Arzneimittel zur Behandlung von EB-Wunden zugelassen, welches die Wundheilung zusätzlich unterstützen soll, und welches somit das Spektrum der Therapien im Rahmen von BSC erweitert. Mit B-VEC ist nun erstmalig eine Therapie zugelassen, die nicht nur eine rein supportive Maßnahme darstellt, sondern an der Krankheitsursache ansetzt und die Bildung von Haut mit funktionellen Ankerfibrillen ermöglicht.

B-VEC wird durch vorsichtiges Auftropfen auf offene Wunden aufgetragen und führt dort zu einer schnelleren und länger anhaltenden Wundheilung, bzw. zu einem länger anhaltenden Verschluss der geheilten Haut. Gleichzeitig kann durch die Behandlung mit B-VEC auch ein Wundverschluss bei chronifizierten Wunden erreicht werden, die sich ohne Behandlung nicht verschließen würden. Da die offenen Wunden schmerzhaft sind, reduziert die verringerte Anzahl und Oberfläche offener Wunden in der Folge auch den vom Patienten empfundenen Schmerz. Gleichmaßen senkt eine Verringerung der Wundfläche auch das Risiko für Anämie und Nährstoffmangel, für schwerwiegende Infektionen der offenen Wunden und für das Risiko der Ausbildung von Plattenepithelkarzinomen. Damit wird mit B-VEC ein wesentlicher therapeutischer Bedarf gedeckt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit DEB	240–896
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit DEB	Patienten mit DEB	Erheblich	240–896
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit DEB	Patientenindividuell unterschiedlich ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers beträgt 24.675,00 € für eine Packung mit einer Durchstechflasche mit einem entnehmbaren Volumen von 1 ml (5×10^9 PFU/ml).
Eine Behandlung mit B-VEC erfolgt gemäß Fachinformation nur so lange, wie Wunden vorhanden sind. Die Behandlungsdauer ist patientenindividuell abhängig vom Wundaufkommen und standardisierte Angaben zur Anzahl an Behandlungen pro Jahr sind nicht möglich. Damit sind Jahrestherapiekosten nicht quantifizierbar und entsprechend als „patientenindividuell unterschiedlich“ angegeben.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit DEB ab 6 Monaten	-	Patienten mit DEB	-
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Behandlung mit Vyjuvek® sollte von Angehörigen der Gesundheitsberufe mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit dystropher Epidermolysis bullosa eingeleitet werden.

Vyjuvek® sollte von medizinischem Fachpersonal entweder in einem medizinischen Umfeld (z. B. Klinik) oder im häuslichen Umfeld appliziert werden. Falls die medizinische Fachkraft dies für vertretbar hält, kann Vyjuvek auch von entsprechend geschulten Patienten oder Pflegepersonen appliziert werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Vyjuvek® wird einmal wöchentlich kutan in kleinen Tröpfchen in einem gitterähnlichen Muster im Abstand von etwa 1 cm voneinander auf die Wunde(n) appliziert. Eventuell ist es nicht möglich, bei jedem Behandlungstermin alle Wunden zu behandeln. Die empfohlene maximale wöchentliche Gesamtdosis für Kinder von der Geburt bis zum Alter von 3 Jahren beträgt 1 ml (2×10^9 PFU). Die empfohlene maximale wöchentliche Gesamtdosierung für Kinder ab 3 Jahren, Jugendliche und Erwachsene beträgt 2 ml (4×10^9 PFU).

Vyjuvek® sollte auf Wunden aufgetragen werden, bis sie sich geschlossen haben, bevor eine oder mehrere neue zu behandelnde Wunden ausgewählt werden. Die wöchentliche Behandlung bereits behandelter und wieder geöffneter Wunden sollte priorisiert werden. Wenn keine Wunden vorhanden sind, sollte Vyjuvek® nicht appliziert werden.

Wunden sollten vor der kutanen Applikation vorsichtig mit einem Produkt gereinigt werden, das kein Viruzid enthält. Vor der Applikation von Vyjuvek® sollten Arzneimittel und Salben im Wundbereich entfernt und die Wunde gereinigt werden, um sicherzustellen, dass die Aktivität von Vyjuvek® nicht beeinträchtigt wird.

Der Verband sollte nach dem Applizieren von Vyjuvek® etwa 24 Stunden lang getragen werden. Sobald der Vyjuvek®-Verband entfernt worden ist, kann der Patient mit seiner üblichen Standardpflege fortfahren.

Vorbereitung und Hinweise zum Umgang mit dem Arzneimittel

Vor der Anwendung auf der Haut müssen die Suspension und das Gel aufgetaut werden, und die Suspension muss in einer Apotheke mit dem Gel vermischt werden.

Dieses Arzneimittel enthält genetisch veränderte Organismen. Während der Zubereitung, Anwendung und Entsorgung sind entsprechende Vorsichtsmaßnahmen zu treffen. Beim Umgang mit Vyjuvek® sollte persönliche Schutzausrüstung (z. B. Handschuhe, Maske und Augenschutz) getragen werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 168 Stunden (7 Tage) bei 2–8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Die gebrauchsfertige Zubereitung sollte jedoch normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C aufbewahrt werden, es sei denn, das Mischen ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

Die Spritzen können bei Raumtemperatur bis zu 8 Stunden aufbewahrt werden.

Schwangere Frauen sollten Vyjuvek® nicht vorbereiten oder applizieren und einen direkten Kontakt mit den behandelten Wunden oder den Wundverbänden der behandelten Wunden vermeiden.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial (z. B. Durchstechflasche, Spritze, Nadel, Reinigungsmaterial), das möglicherweise mit Vyjuvek® in Kontakt gekommen ist, sind gemäß den vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit pharmazeutischen Abfällen zu entsorgen.

Sonstige Hinweise

Beremagen geperpavec repliziert nicht in Zellen und integriert sich nicht in die native DNA und interagiert auch nicht mit ihr.

Obwohl Beremagen geperpavec auf Sterilität getestet wird, besteht das Risiko einer Übertragung von Infektionserregern. Angehörige von Gesundheitsberufen, die Vyjuvek® anwenden, sollten daher die Patienten nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwachen und bei Bedarf entsprechend behandeln.