

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Beremagen geperpavec (Vyjuvek®)

Krystal Biotech

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Vollständiger Wundverschluss (Ergebnisse der Studie GEM-1)	9
Tabelle 2-4: Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss und Dauer des Wundverschlusses (Ergebnisse der Studie GEM-1)	10
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von B-VEC	8
Abbildung 2-2: Nachweis von Ankerfibrillen (NC1 und NC2 stellen zwei nicht-kollagenöse Teilstrukturen der Ankerfibrillen dar) in einem Patienten nach 13 Wochen Behandlung mit B-VEC	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
B-VEC	Beremagen geperpavec
COL7	Kollagen VII
<i>COL7A1</i>	Gen, das für Kollagen VII kodiert
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>desoxyribonucleic acid</i>)
DDEB	Dominante dystrophe Epidermolysis bullosa
DEB	Dystrophe Epidermolysis bullosa
EB	Epidermolysis bullosa
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HSV	Herpes simplex Virus
NC	<i>Non-collagenous</i>
PFU	<i>Plaque forming units</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RDEB	Rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa
SCC	<i>Squamous cell carcinoma</i> (Plattenepithelkarzinom)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Beremagen geperpavec
Handelsname:	Vyjuvek®
ATC-Code:	D03AX16

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19787729	EU/1/25/1918/001	5x10 ⁹ PFU/ml ^a	1 DSF (Suspension) + 1 DSF (Gel)
a: Die Suspension wird mit 1,5 ml mitgeliefertem Gel zu 2,5 ml applikationsfertigem Gel gemischt. Das applikationsfertige Gel hat ein extrahierbares Volumen von 2 ml und somit 4x10 ⁹ PFU [1]. PFU = Plaque forming units			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Vyjuvek[®] ist zur Behandlung von Patienten mit dystropher Epidermolysis bullosa (DEB) zugelassen [1]. Unter dem Begriff Epidermolysis bullosa (EB) sind eine heterogene Gruppe schwerwiegender erblicher Hauterkrankungen¹ zusammengefasst, die durch extreme Fragilität der Haut und Schleimhäute, Blasenbildung sowie Vernarbung charakterisiert sind [2-6]. Je nach Ausprägung der Erkrankung, Art bzw. Ort der Ablösung der Epidermis, zusätzlich betroffener weiterer Organsysteme und zugrundeliegendem Gendefekt werden unterschiedlich Typen der EB unterschieden [7]. DEB ist einer der Haupttypen, in die die Epidermolysis bullosa eingeteilt wird [2, 8, 9] und wird weiter unterteilt in autosomal rezessiv vererbte DEB (RDEB) und autosomal dominant vererbte DEB (DDEB). DEB ist der einzige monogenetische Haupttyp der EB. Sowohl RDEB als auch DDEB entsteht immer und nur aufgrund von Mutationen im *COL7A1*-Gen, welches für Typ VII-Kollagen (COL7) kodiert [10, 11].

COL7 bildet Ankerfibrillen zwischen der epidermalen Basalmembran und der darunterliegenden dermalen Bindehaut [2]. Diese Ankerfibrillen halten die Epidermis und Dermis zusammen und sind für die Aufrechterhaltung der Hautintegrität essenziell. Die eingeschränkte oder gestörte Bildung von COL7 führt bei DEB-Patienten dazu, dass sich Hautschichten unterhalb der Basalmembran – also an einer tiefen Schicht der Haut – ablösen. Blasenbildungen, Hautläsionen und großflächige Wunden können schon bei geringsten mechanischen Belastungen, z. B. im Rahmen alltäglicher Berührungen und Bewegungen entstehen [12, 13]. Eine ausführliche Beschreibung des Krankheitsbildes erfolgt in Modul 3.2.1.

Bislang stehen weder kurative noch kausal eingreifende, die Krankheitsursache korrigierende Therapieansätze zur Verfügung. Die bisherige Behandlung von DEB-Patienten beschränkt sich auf supportive Maßnahmen mit dem Ziel einer Abschwächung der bestehenden Symptomatik

¹ Abgesehen von den erblichen Formen der EB gibt es auch eine erworbene Form, die nicht von der Zulassung von Vyjuvek[®] umfasst ist und daher im vorliegenden Dossier nicht diskutiert wird.

und der Vermeidung von weiteren sekundären Komplikationen [2, 4-6, 14]. Die supportive Therapie der Wunden besteht in der Regel aus Wundbädern und Wundverbänden. Feuchtigkeitscremes oder -lotionen mit antimikrobiellen Wirkstoffen können zusätzlich hilfreich sein [15]. Die Wunden können große Teile der Körperoberfläche umfassen, so dass die Wundverbände teilweise täglich und unter Schmerzen gewechselt werden müssen. Wirksame therapeutische Maßnahmen zur Behandlung der Erkrankung sind dringend benötigt [4].

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 neuer Haut mit intakten Ankerfibrillen ermöglicht.

Behandlungsansatz von Vyjuvek® (Beremagen geperpavec, B-VEC)

Aufgrund der Schwere der Erkrankung und dem Fehlen an Therapien zur Behandlung besteht nicht nur ein hoher Bedarf an Wirkstoffen, die an der Krankheitsursache ansetzen [16], sondern es ist gleichzeitig auch wichtig, dass die Behandlung selbst unter minimaler Belastung erfolgen kann und nicht zu neuen Verletzungen führt. Mit diesen beiden Zielsetzungen wurde Vyjuvek® (Beremagen geperpavec, B-VEC) entwickelt. Vyjuvek® ist eine sterile Suspension einer auf einem viralen Vektor basierenden Gentherapie, die mit sterilem Trägergel gemischt und topisch auf Wunden aufgetragen wird. Das Gel wird vorsichtig auf die Wunde getropft, so dass die Haut durch die Applikation keinen zusätzlichen Scherkräften ausgesetzt wird. B-VEC befähigt Keratinozyten und Fibroblasten nach Transduktion funktionales Kollagen VII zu bilden, so dass es zu einer langanhaltenden Wundheilung und Wiederherstellung der Hautintegrität kommt. Die Behandlung mit B-VEC korrigiert somit den Gendefekt, der bei Patienten mit RDEB und DDEB vorliegt und stellt damit den ersten kausalen Therapieansatz bei Patienten mit DEB dar. Im Gegensatz zu anderen Vektoren ist bei B-VEC eine Re-Dosierung ohne Wirkverlust möglich, so dass über den gesamten Zeitraum der Wundheilung B-VEC appliziert und somit *COL7A1* exprimiert werden kann.

Charakterisierung von B-VEC

B-VEC ist ein nicht replizierender Gentherapie-Vektor, der episomal gelagert und nicht in die DNA integriert wird. Der Vektor basiert auf dem 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 [12, 13]. *COL7A1* ist ein relativ großes Gen (ca. 32 kb, das benötigte Transgen ist ca. 9 kb groß) [12, 13, 17, 18], welches mit vielen anderen viralen Vektoren nicht verpackt werden kann. Durch die Verwendung des von Krystal entwickelten HSV-1-basierten Vektors ist der Gentransfer möglich [18, 19]. Nach Aufnahme in die Zelle wird der Vektor über die Mikrotubuli zum Kern transportiert, wo das genetische Material abgeladen wird. Nach Aufnahme in den Zellkern erfolgt die Transkription des kodierten *COL7A1* über die zelleigenen Mechanismen. Die resultierenden Transkripte erlauben die Produktion eines Präkursor-Proteins, Prokollagen 7, welches in die Zelle abgegeben und dort proteolytisch in seine reife Form überführt wird. Sobald sowohl diese Spaltung als auch die Ausschleusung der Moleküle aus der Zelle stattgefunden haben,

arrangieren sie sich in lange, dünne Bündel von reifem COL7, die Ankerfibrillen. Der erfolgreiche Gentransfer durch B-VEC wurde zuerst in vitro in einer Zellkultur mit RDEB-Hautzellen gezeigt [18].

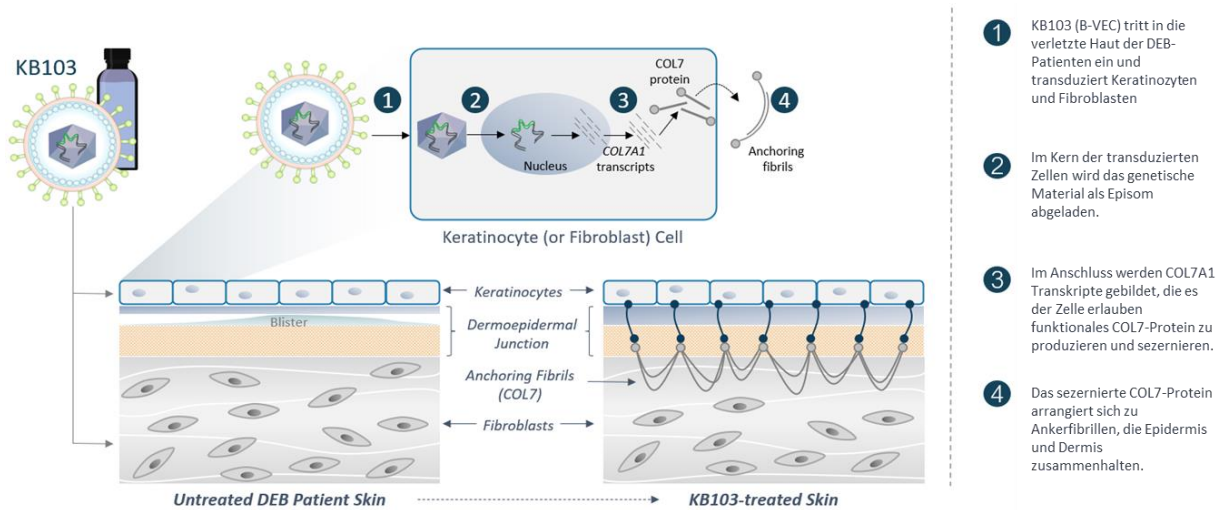


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von B-VEC

Bestätigung der klinischen Wirksamkeit von B-VEC

Die Bildung von reifem COL7 und Ankerfibrillen nach B-VEC-Behandlung in DEB-Patienten wurde in der Phase 1/2 Studie GEM-1 nachgewiesen und damit das Wirkprinzip in vivo bestätigt [20]. In der Studie wurden sowohl zur Baseline als auch nach Behandlung mit B-VEC Hautbiopsien von Patienten entnommen und mit Immunfluoreszenz- und Immunelektronenmikroskopie untersucht. Die erhaltenen Aufnahmen (Abbildung 2-2), die auf der Färbung zweier unterschiedlicher Domänen von Kollagen VII beruhen, belegen, dass während der Wundheilung entsprechend dem kausalen Wirkmechanismus von B-VEC die fehlenden Ankerfibrillen zwischen Epidermis und Dermis gebildet worden sind. Im Vergleich zu normalem Gewebe war bei den Patienten zur Baseline eine Intensität der Fluoreszenz von 0 bis maximal 20 % zu detektieren, nach B-VEC-Behandlung hingegen von bis zu 100 %, d. h. im Bereich von normaler, nicht von dem Gendefekt betroffener Haut.

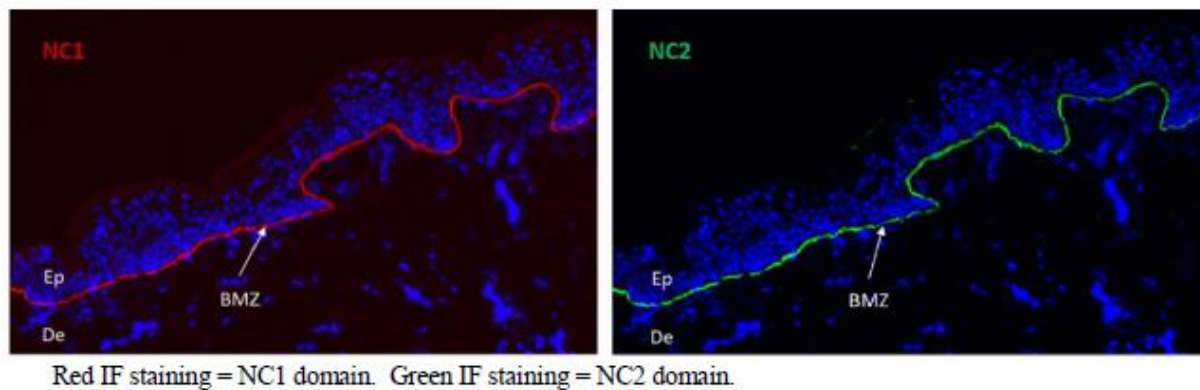


Abbildung 2-2: Nachweis von Ankerfibrillen (NC1 und NC2 stellen zwei nicht-kollagenöse Teilstrukturen der Ankerfibrillen dar) in einem Patienten nach 13 Wochen Behandlung mit B-VEC

Die Studienziele der Studie GEM-1 umfassten neben der Bestätigung des Wirkprinzips die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit B-VEC [20]. Die Ergebnisse der Immunfluoreszenz- und Immunelektronenmikroskopie, die das Vorhandensein von Ankerfibrillen in der entstehenden Haut gezeigt haben, korrelierten dabei mit überzeugenden klinischen Resultaten, d. h. sowohl mit einem höheren Anteil verschlossener Wunden nach ca. 2 Monaten (Tabelle 2-3) und einem schnelleren Wundverschluss (Tabelle 2-4) als auch mit einer signifikant längeren Dauer des Wundverschlusses (Tabelle 2-4).

Tabelle 2-3: Vollständiger Wundverschluss (Ergebnisse der Studie GEM-1)

Zeitpunkt	B-VEC	Placebo	Prozentuale Differenz 95%-KI	Behandlungs- unterschied
Woche 8	14/17 (82,4 %)	0/8 (0 %)	82,4 (64,2; 100,0)	p < 0,0001
Woche 10	12/16 (75,0 %)	2/6 (33,3 %)	41,7 (-1,6; 84,9)	
Woche 12	12/14 (85,7 %)	1/7 (14,3 %)	71,4 (39,7; 100,0)	
Das 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurden über einen Cochran-Mantel-Haenzel-Test erhalten, der Test erfolgte stratifiziert nach den unterschiedlichen Zeitpunkten. Als vollständiger Wundverschluss wurde eine Reduktion der Wundoberfläche um ≥ 90 % gewertet.				

Durch die Behandlung mit B-VEC waren in der Studie GEM-1 nach 8 Wochen 82,4 % der Wunden verschlossen, im Vergleich zu 0 % in der Placebo-Gruppe. Nach 10 Wochen waren 75 % der behandelten Wunden verschlossen und 33,3 % in der Placebo-Gruppe. In Woche 12 waren 12 von 14 behandelten Wunden verschlossen (85,7 %) und 1 von 7 Wunden (14,3 %) in der Placebo-Gruppe. Die beobachteten Unterschiede ergeben einen deutlichen signifikanten Effekt zugunsten von B-VEC und einen beträchtlichen patientenrelevanten Behandlungsvorteil.

Ohne Bildung von neuen Ankerfibrillen, die bei DEB-Patienten nicht oder nur reduziert vorhanden sind, ist ein schnellerer Wundverschluss allein zwar ein für DEB-Patienten wichtiger klinischer Effekt, solange die Integrität der entstehenden Haut jedoch weiterhin gestört ist,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

können sich einmal verschlossene Wunden sehr schnell wieder öffnen. Durch den Wirkmechanismus von B-VEC und mit der Bildung des fehlenden Kollagen VII besteht nun erstmals die Chance auf einen stabilen, länger anhaltenden Wundverschluss. Um dieses Potenzial nachzuweisen, wurde in der Studie GEM-1 auch untersucht, wie schnell sich die mit B-VEC behandelten Wunden wieder öffnen (Tabelle 2-4).

Tabelle 2-4: Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss und Dauer des Wundverschlusses (Ergebnisse der Studie GEM-1)

Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss [Tage]	Median (95%-Konfidenzintervall)		p-Wert
	B-VEC	Placebo	
	13,5 (8; 21)	22,5 (8; 64)	0,0216
Dauer des Wundverschlusses [Tage]	103,0 (94; 118)	16,5 (0; 66)	0,0009
Die Zeit bis zum Wundverschluss war definiert als die Zeit von der ersten Behandlung bis zum vollständigen Wundverschluss (Reduktion der Wundoberfläche um $\geq 90\%$) Die Schätzung des Medians und der 95%-Konfidenzintervalle erfolgen mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. Der p-Wert für den Gruppenunterschied wurde mit einem Log-Rank-Test berechnet. Die Dauer des Wundverschlusses war definiert als die Zeit vom vollständigen Wundverschluss bis zur Wiederöffnung derselben Wunde.			

Die mit B-VEC behandelten Wunden waren im Median nach 13,5 Tagen verschlossen und blieben dann im Median 103 Tage lang verschlossen, d. h. für über 3 Monate. Die Placebo-Wunden hingegen verschlossen sich signifikant weniger schnell und waren auch nach Verschluss im Median bereits nach 16,5 Tagen wieder offen. Dieses Ergebnis bestätigt sehr eindrucksvoll, dass das Therapiekonzept von B-VEC auch in der klinischen Praxis funktioniert. Mit zeitlich anderen Messpunkten und über 6 Monate konnte die lange Dauer des Wundverschlusses dann in der Zulassungsstudie GEM-3 bestätigt werden, wo 66,7% (14/21) der B-VEC-behandelten Wunden, die nach 3 Monaten geschlossen waren, auch nach 6 Monaten geschlossen waren – im Vergleich zu 33,3% (2/6) der Wunden, die mit Placebo behandelt wurden ($p = 0,02$) [13] (s. Modul 4).

B-VEC war in der Studie GEM-1 gut verträglich [20]. Da B-VEC nicht in das Wirtsgenom integriert und die transduzierten Gene physikalisch vom Zellchromosom getrennt bleiben, besteht zudem kein hohes Risiko für eine durch den Gentransfer verursachte Mutagenese [12, 18]. In der Studie GEM-1 hatten zwei Patienten bereits vor Studienbeginn Antikörper gegen HSV-1, bei anderen Patienten wurde eine Entwicklung von entsprechenden Antikörpern im Verlauf der Studie beobachtet, eine relevante Immunreaktion oder mangelnde Wirksamkeit wurde deswegen jedoch nicht berichtet [12]. Eine wiederholte Applikation von B-VEC ist damit möglich [13].

Aufgrund der Schwere der Erkrankung, des hohen therapeutischen Bedarfs nach wirksamen und sicheren Therapien, sowie des Potenzials von B-VEC, diesen Bedarf zu decken und den betroffenen Patienten einen echten medizinischen Nutzen zu bringen, haben sowohl die

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

European Medicines Agency (EMA) als auch die amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) eine hohe Priorität bei der Begutachtung der Zulassungsunterlagen zugesichert (Aufnahme in das PRIME-Verfahren (*priority medicines*) bzw. *priority review* der FDA). Am 15.08.2018 hat die EMA für B-VEC eine *Orphan Designation* erteilt [21], welche im Rahmen des Zulassungsprozesses bestätigt wurde.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass B-VEC zielgerichtet entwickelt wurde, um Patienten mit DEB eine Therapie zur Verfügung stellen, die direkt an der Krankheitsursache ansetzt, gut verträglich ist und unter minimaler Belastung appliziert werden kann. Die Daten der Phase-1/2-Studie GEM-1 belegen, dass das theoretische Konzept erfolgreich in die klinische Praxis übertragen werden konnte. Ausgehend von diesen Daten wurde die randomisierte kontrollierte Phase-3-Studie GEM-3 konzipiert, die sowohl der Zulassung als auch der Nutzenbewertung von B-VEC zugrunde liegt (s. Modul 4).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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> .	Ja	23.04.2025	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-5 sind der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Angaben zum Wirkmechanismus von B-VEC, sowie die zugelassenen Anwendungsgebiete sind der Fachinformation entnommen. Weitere Angaben zum Krankheitsbild und zum Wirkmechanismus stammen aus Publikationen, die firmenintern bei Krystal vorlagen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Krystal Biotech (2025): VYJUVEK, Summary of Product Characteristics (SmPC), Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; Stand: Juni 2025. [Zugriff: 03.07.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vyjuvek-epar-product-information_de.pdf.
2. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, et al. (2020): Epidermolysis bullosa. Nat Rev Dis Primers; 6(1):78.
3. Marinkovich MP, Tang JY (2019): Gene Therapy for Epidermolysis Bullosa. J Invest Dermatol; 139(6):1221–6.
4. Proding C, Reichelt J, Bauer JW, Laimer M (2019): Epidermolysis bullosa: Advances in research and treatment. Exp Dermatol; 28(10):1176–89.
5. Tang JY, Marinkovich MP, Lucas E, Gorell E, Chiou A, Lu Y, et al. (2021): A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis; 16(1):175.
6. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, Ciasulli A, Buisson C, Hadj-Rabia S, et al. (2014): Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis; 9:76.
7. Has C, Liu L, Bolling MC, Charlesworth AV, El Hachem M, Escámez MJ, et al. (2020): Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. Br J Dermatol; 182(3):574–92.
8. Epidermolysis-bullosa Zentrum (0000): Internetseite des Epidermolysis bullosa–Zentrum des Universitätsklinikums in Freiburg. [Zugriff: 02.01.2024]. URL: <https://www.uniklinik-freiburg.de/hautklinik/kompetenzzentrum-fuer-fragile-haut-und-epidermolysis-bullosa/epidermolysis-bullosa-zentrum.html>.
9. Fine JD (2010): Inherited epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis; 5:12.
10. Varki R, Sadowski S, Uitto J, Pfendner E (2007): Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes. J Med Genet; 44(3):181–92.
11. Goldschneider KR, Good J, Harrop E, Liossi C, Lynch-Jordan A, Martinez AE, et al. (2014): Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. BMC Med; 12:178.
12. Payne AS (2022): Topical Gene Therapy for Epidermolysis Bullosa. N Engl J Med; 387(24):2281–4.
13. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, Agostini B, Chen H, Feeney G, et al. (2022): Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. N Engl J Med; 387(24):2211–9.
14. Elluru RG, Contreras JM, Albert DM (2013): Management of manifestations of epidermolysis bullosa. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg; 21(6):588–93.
15. Denyer J, Pillay E, Clapham J (2017): Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. Wounds International. [Zugriff: 27.01.2023]. URL: <https://woundsinternational.com/wp-content/uploads/2023/02/79912622fffa0956d1619feb123f35ed.pdf>.
16. Food and Drug Administration (FDA) (2019): Epidermolysis Bullosa: Developing Drugs for Treatment of Cutaneous Manifestations; Guidance for Industry. [Zugriff: 03.02.2023]. URL: <https://www.fda.gov/media/128419/download>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE (2020): Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*; 95(5):551–69.
18. Gurevich I, Agarwal P, Zhang P, Dolorito JA, Oliver S, Liu H, et al. (2022): In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. *Nat Med*; 28(4):780–8.
19. Schaffer DV (2022): The Coming of Age of Topical Gene Therapy for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *N Engl J Med*; 387(24):2279–80.
20. Krystal Biotech (2022): GEM-1; Studienbericht
21. European Medicines Agency (EMA) (2018): Public summary of opinion on orphan designation; Genetically modified replication-incompetent herpes simplex virus-1 expressing collagen VII for treatment of epidermolysis bullosa. [Zugriff: 13.02.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/18/2012-public-summary-opinion-orphan-designation-genetically-modified-replication-incompetent-herpes_en.pdf.