

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Beremagen geperpavec (Vyjuvek®)

Krystal Biotech

Modul 3A

Dystrophe Epidermolysis bullosa

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 14.08.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	53
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	61
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	66
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	67
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	70
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	73
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	73
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	74
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	75

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	76
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	77

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Die vier wesentlichen Unterformen der Epidermolysis bullosa [6, 7, 10, 11]	18
Tabelle 3-2: Typische Symptome der DEB [6, 7, 10, 11, 18].....	22
Tabelle 3-3: Prävalenz der Erkrankung (jeweils bezogen auf 1.000.000 Personen).....	34
Tabelle 3-4: Inzidenz der Erkrankung (jeweils bezogen auf 1.000.000 Lebendgeburten, sofern nicht anders angegeben)	35
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-6: Bevölkerung in Deutschland, Stand: 2022 (Datenbankabfrage vom 19.11.2024), Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-7: Anteil der GKV-Versicherten, Stand: 2022.....	38
Tabelle 3-8: Patienten in der Zielpopulation insgesamt und GKV-Zielpopulation	38
Tabelle 3-9: Inzidenz- und Prävalenzrate in den kommenden 5 Jahren (DEB).....	39
Tabelle 3-10: Bevölkerungsvorausberechnung (Datenbankabfrage am 20.11.2024, Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat), resultierende Größe der GKV-Zielpopulation ^a	40
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	54
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	55
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	56
Tabelle 3-19: „Häufige“ unerwünschte Ereignisse (Angaben in der Fachinformation)	57
Tabelle 3-20: Dosis nach Wundfläche	62
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	71
Tabelle 3-22: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	71
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	74

Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	77
---	----

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Elastomer und Schiene zur Prävention von Pseudosyndaktilie (aus [38]) 26

Abbildung 3-2: Graphische Darstellung der vorausgerechneten Bevölkerungsentwicklung .. 40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AVP	Apothekenverkaufspreis
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
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
EBS	Epidermolysis bullosa simplex
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
HSV	Herpes simplex Virus
ICD-10-GM	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, German Modification</i> (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IEB	Interessengemeinschaft Epidermolysis bullosa
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IU	<i>International Unit</i>
JEB	Junktionale Epidermolysis bullosa
ml	Milliliter
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
NEBR	<i>National Epidermolysis Bullosa Registry</i>
PFU	<i>Plaque forming unit(s)</i>
PSUR	<i>Periodic safety update report</i>
PZN	Pharmazentralnummer

RDEB	Rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa
SGB	Sozialgesetzbuch

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Beremagen geperpavec (Vyjuvek®, im Folgenden „B-VEC“) wird zur Therapie von dystropher Epidermolysis bullosa (DEB) eingesetzt, eine sehr seltene und sehr schwerwiegende Erkrankung, die durch das Auftreten von großflächigen, schlecht verheilenden Wunden charakterisiert ist.

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.

Anmerkung:

Abgesehen von den vorliegenden rechtlichen Rahmenbedingungen ist B-VEC der erste zur Behandlung der dystrophen Epidermolysis bullosa (DEB) zugelassene Wirkstoff, der über eine rein supportive Behandlung hinausgeht: B-VEC ist eine Gentherapie, die ein *COL7A1*-Gen bereitstellt, welches bei den betroffenen Patienten fehlt oder defekt ist (Abschnitt 3.2.1). Dies ermöglicht eine Korrektur der gestörten Wundheilung und einen Verschluss von Wunden, die sonst offen bleiben würden („chronische Wunden“) oder sich innerhalb kürzester Zeit wieder öffnen würden („rekurrierende Wunden“). Es sind keine vergleichbaren Wirkstoffe verfügbar, alle bisherigen Therapieansätze unterstützen lediglich den Körper in den vorhandenen Wundheilungskapazitäten, sie sind somit als „supportiv“ zu bezeichnen (für Details zum

Krankheitsbild und den verschiedenen supportiven Maßnahmen s, Abschnitt 3.2.1). Für den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber einem Komparator wäre folglich „Best Supportive Care“ (BSC) die einzig mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie. Unter BSC wird dabei die „Therapie verstanden, die eine bestmögliche patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ [1].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss hat am 25.01.2023 unter der Vorgangsnummer 2022-B-301 stattgefunden [1].

Unabhängig von der Tatsache, dass B-VEC ein Orphan Drug ist, hat sich Krystal Biotech vom G-BA u. a. hinsichtlich der potenziellen zweckmäßigen Vergleichstherapie beraten lassen. Die vom G-BA für den Fall einer entsprechenden Bewertung festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet:

„Best Supportive Care“ [1]

Die Festlegung des G-BA entspricht somit der einzig möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapie für ein Anwendungsgebiet, für das erstmalig eine Therapie zur Verfügung steht, die über eine supportive Behandlung hinausgeht und die Bildung von Haut mit intakten Ankerfibrillen ermöglicht.

Anmerkung:

B-VEC wurde auf Basis der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie GEM-3 zugelassen, der Studienkomparator ist BSC. Formal wird für die Bewertung von Orphan Drugs keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) festgelegt und die Zulassungsstudie – unabhängig vom verwendeten Studienkomparator – der Nutzenbewertung zugrunde gelegt. In diesem Fall entspricht der Studienkomparator jedoch der theoretisch festzulegenden zVT. Die Studiendaten sind entsprechend nicht nur in Modul 4.4.2 referenziert, sondern systematisch aufbereitet und in Modul 4 vollständig dargestellt (s. dort).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Anmerkungen:

Alle bisher verwendeten Arzneimittel und Maßnahmen zur Behandlung der dystrophen Epidermolysis bullosa sind rein supportiver Natur (Abschnitt 3.2.1.7). B-VEC ist nun die erste zugelassene Therapie, die an der Krankheitsursache ansetzt. Dementsprechend wurde durch den G-BA – in Übereinstimmung mit der Einschätzung von Krystal – Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, für den Fall, dass Nachweise gegenüber einer solchen zu erbringen seien [1].

Der G-BA legt die zweckmäßige Vergleichstherapie grundsätzlich anhand von vier in der Verfahrensordnung prädefinierten Kriterien fest [2]:

1. Zulassung im Anwendungsgebiet (Arzneimitteltherapie)
2. Nicht medikamentöse Anwendung (erbringbar im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung)
3. Behandlung, deren Nutzen bereits durch den G-BA festgestellt wurde
4. Entspricht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse

Die folgenden Abschnitte geben einen Überblick über die bisherigen Therapiemöglichkeiten im Anwendungsgebiet von B-VEC und setzen diese in Bezug zu den genannten Kriterien 1–4. Alle genannten Maßnahmen sind Teil der patientenindividuellen, bestmöglichen supportiven Behandlung.

Arzneimitteltherapien im Anwendungsgebiet (Kriterien 1, 3 und 4)

Das zugelassene Anwendungsgebiet von B-VEC (Abschnitt 4.1 der Fachinformation):

„Vyjuvek wird angewendet zur Wundbehandlung bei Patienten ab der Geburt mit dystropher Epidermolysis bullosa (DEB) mit Mutation(en) im Gen für die *Alpha-1-Kette von Kollagen Typ VII (COL7A1)*“ [3]

Eine Recherche im Arzneimittelinformationssystem (AMIce) über die Internetseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im November 2024 ergab, dass im übergeordneten Anwendungsgebiet „Epidermolysis bullosa“ neben B-VEC grundsätzlich auch die Glukokortikoide Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon, sowie Birkenrindenextrakt (Filsuvez[®]) zugelassen sind [4]. Dies entspricht dem Rechercheergebnis des G-BA, der ebenfalls diese Wirkstoffe als im Anwendungsgebiet zugelassen listet, mit dem Hinweis, dass die Evidenz „stark limitiert“ sei und „keine kausalen Therapieoptionen zur Verfügung“ stünden [1].

1. Glukokortikoide

Bei den zur Behandlung der Epidermolysis bullosa gemäß Fachinformation zugelassenen Glukokortikoid-Präparaten mit den Wirkstoffen Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon handelt es sich ausnahmslos um systemisch angewendete Glukokortikoide (Tabletten bzw. Injektions-/Infusionslösung). Die zugehörigen Fachinformationen spezifizieren nicht die genaue Anwendung, es liegen auch keine Informationen zur Evidenz in diesem Anwendungsgebiet vor. Gemäß Abschnitt 4.1 der jeweiligen Fachinformation sind die Präparate zugelassen bei „Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glukokortikoiden behandelt werden können“ [5-7]. Hereditäre Epidermolysis bullosa (EB) ist folgend als eine der möglichen Erkrankungen aufgeführt, bei denen dies der Fall sein kann, die tatsächliche Therapiesituation bleibt jedoch unklar. Gerade vor dem Hintergrund, dass topische Glukokortikoide gar nicht zur Behandlung der Hautschädigung bei EB zugelassen sind, bleibt die „nicht ausreichende“ Behandlung mit diesen undefiniert. Unter Berücksichtigung der besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sowie möglicher Nebenwirkungen einer systemischen Glukokortikoid-Therapie, darunter verzögerte Wundheilung, Infektionen, Hautatrophie und Wachstumsverzögerung bei Kindern, ist eine grundsätzliche Anwendung bei Patienten mit dystropher Epidermolysis bullosa nicht sinnvoll.

Klinische Experten in der Behandlung von Patienten mit Epidermolysis bullosa (EB) haben bestätigt, dass aus den oben genannten Gründen eine Anwendung von Glukokortikoiden in der therapeutischen Praxis vermieden und ausschließlich bei hypergranulierenden Wunden angezeigt ist [8], dies entspricht auch der Empfehlung in der Literatur [9]. Die zuvor referenzierte Expertenaussage bezieht sich zudem ebenfalls auf topische Glukokortikoide, die zur Behandlung der EB nicht zugelassen sind. Gemäß Leitlinie können topische Glukokortikoide bei Patienten mit akutem starkem Juckreiz kurzfristig angewendet werden [10]. Systemische Glukokortikoide werden in den Leitlinien zur Notfalltherapie u. a. zur Behandlung akuter Ösophagusstenosen empfohlen [11]. Auch bei Ödemen der ösophagealen Schleimhaut kann eine zeitlich beschränkte Behandlung mit Glukokortikoiden sinnvoll sein [9].

Eine Bewertung von Glukokortikoiden zur Behandlung von Patienten mit EB wurde vom G-BA bisher nicht vorgenommen (Kriterium 3).

Zusammenfassend ist die Zulassung von Glukokortikoiden im Anwendungsgebiet unklar (Kriterium 1). Die standardmäßige Anwendung von Glukokortikoiden ist weder empfohlen

noch mit Evidenz unterstützt (Kriterium 4). Glukokortikoide verzögern die Wundheilung und wirken immunsuppressiv und sind daher zur Behandlung der offenen Wunden bei Patienten mit DEB ungeeignet. Glukokortikoide können somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage kommen, sondern lediglich als Bestandteil von BSC für die kurzfristige Behandlung spezifischer Symptome sinnvoll einzusetzen sein.

2. Birkenrindenextrakt (Filsuvez®)

Seit dem 21.06.2022 ist in der Europäischen Union Birkenrindenextrakt (Filsuvez®) zugelassen. Das Produkt „wird angewendet bei oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa (EB) bei Patienten ab 6 Monaten“ [12]. Der Birkenrindenextrakt wird als Gel auf die Haut aufgetragen und enthält als wirksame Komponenten Triterpene, wie Betulin, Betulinsäure, Erythrodiol, Lupeol und Oleanolsäure, die die Wundheilung fördern sollen. Im Gegensatz zu anderen unspezifischen, supportiven Maßnahmen zur Unterstützung der Wundheilung ist Filsuvez® explizit für die Behandlung von Patienten mit EB (junktionale oder dystrophe Epidermolysis bullosa) zugelassen. Trotz der Zulassung für eine definierte Patientengruppe ist der Wirkmechanismus von Birkenextrakt unspezifisch und die Anwendung zudem beschränkt auf oberflächliche Wunden. Der Birkenextrakt kann allgemein die Heilung von Wunden fördern¹, ermöglicht aber keine Verbesserung des grundsätzlichen Krankheitsbildes. Filsuvez® stellt somit eine Ergänzung des Spektrums vorhandener supportiver Behandlungsmaßnahmen dar und kann im Behandlungsalltag unter Umständen patientenindividuell Teil von BSC sein. Die FDA hatte aufgrund der unklaren Wirksamkeit im ersten Anlauf die Zulassung verweigert [13], die US-amerikanische Zulassung besteht seit dem 18.12.2023. Auch die EMA schätzt die Wirksamkeit als schwach und den fehlenden krankheitsmodifizierenden Effekt als kritisch ein, ein beschleunigtes Zulassungsverfahren erfolgte daher nicht [14]. Für die Zulassung forderte die EMA verschiedene Sensitivitätsanalysen, da Unsicherheiten in Bezug auf den Umgang mit fehlenden Werten bestanden, ein signifikanter Unterschied nur zu Tag 45 beobachtet wurde und eine Tipping Point Analyse zeigte, dass bei Änderung des Ergebnisses nur für einen Patienten das Ergebnis nicht signifikant gewesen wäre. Unter Einbeziehung einer Konsultation der „Biostatistics Working Party“ und einer „Ad-hoc Expert Group“ wurde vor allem vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet trotz der Unsicherheit die Zulassung ausgesprochen [14]. Der G-BA hat im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Filsuvez® einen geringen Zusatznutzen vergeben. Dieser Zusatznutzen basiert – so wie die Zulassung – allein auf dem Endpunkt „vollständiger Wundverschluss“ zu Tag 45, obwohl laut G-BA dieser „Endpunkt mit Unsicherheiten behaftet“ und nicht in einem Folgeassessament zu Tag 90 bestätigt werden konnte [14-16]. Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit dem therapeutischen Stellenwert von Filsuvez® als unterstützende Behandlung der Wundheilung (supportiv): allein aufgrund des Wirkmechanismus von Filsuvez® wird nicht erwartet, dass das

¹ Aufgrund seiner allgemeinen wundheilungsfördernden Wirkung war der Wirkstoff 2016 bereits von der EMA als Episalvan® zur „Behandlung von oberflächlichen Hautwunden (Epidermis und obere Dermis) und Verbrennungswunden der Haut vom Grad IIa bei Erwachsenen“ zugelassen worden, im Juni 2022 wurde die Zulassung vom Zulassungsinhaber aus kommerziellen Gründen zurückgezogen.

Risiko für ein schnelles Wiederöffnen der Haut reduziert wird, ein langanhaltender Effekt wurde weder erwartet noch erreicht. Das positive Ergebnis der Nutzenbewertung von Filsuvez[®] spiegelt den hohen bestehenden therapeutischen Bedarf für Patienten mit DEB wider, für die jeder Tag mit einer reduzierten Wundfläche einen Gewinn an Lebensqualität bedeutet (s. Abschnitt 3.2.2).

3. Sonstige Arzneimittel

Neben den spezifisch zur Behandlung der EB zugelassenen Arzneimitteln umfasst BSC bei diesen Patienten u. a. auch eine adäquate Schmerztherapie, Antibiotika, Augentropfen und ggf. eine Arzneimitteltherapie zur Behandlung von kutanen Plattenepithelkarzinomen (s. Abschnitt 3.2.1.7). Die medikamentöse Therapie erfolgt patientenindividuell und orientiert sich an den spezifisch vorhandenen Symptomen.

Nicht medikamentöse Maßnahmen (Kriterium 2)

Nicht medikamentöse Maßnahmen werden im multimodalen Behandlungskonzept von Patienten mit Epidermolysis bullosa weit eingesetzt. Im Detail wird im Abschnitt 3.2.1.7 auf diese Aspekte eingegangen, zu den nicht medikamentösen Maßnahmen gehören unter anderem:

- Wundauflagen
- Antiseptische Bäder
- Operationen
- Zahnbehandlung
- Ernährungstherapie
- Psychotherapie

Die eingesetzten nicht medikamentösen Maßnahmen sind Teil der individuell nach den entsprechenden Symptomen der einzelnen Patienten angepassten Behandlung. Eine nicht medikamentöse Therapie als krankheitsmodifizierende Behandlung der DEB existiert nicht, alle Maßnahmen sind supportiv. Nicht medikamentöse Maßnahmen kommen somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage (Kriterium 2). Dies entspricht der Einschätzung des G-BA [1].

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationen zu den Vorgaben im Verfahren wurden der Verfahrensordnung des G-BA entnommen. Zugelassene Arzneimittel und deren Anwendungsgebiete wurden über das Arzneimittelinformationssystem (AMIce) recherchiert und den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Einschätzung des Behandlungsstandards basiert auf Angaben in aktuellen Leitlinien. Die Einschätzung des G-BA wurde im Rahmen eines Beratungsgesprächs nach § 7 der Verfo des G-BA erfragt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift zum Beratungsgespräch; Vorgangsnummer 2022-B-301.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008 (zuletzt geändert 2025)): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. [Zugriff: 01.04.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3762/Verfo_2024-12-05_iK_2025-03-20.pdf.
3. 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.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2024): Recherche im Arzneimittelinformationssystem (AMIce) im November 2024 nach "Epidermolysis" in "Anwendungsgebiete". [Zugriff: November 2024]. URL: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/_node.html.
5. mibe Arzneimittel GmbH (1996): Methylprednisolon Jenapharm; Fachinformation. Stand: 10/2024 [Zugriff: 01.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. mibe Arzneimittel GmbH (1998): Prednisolon Jenapharm; Fachinformation. Stand: 12/2024 [Zugriff: 01.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. acis Arzneimittel GmbH (1999): Prednison acis; Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 01.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Birkenrindenextrakt (D-862). [Zugriff: 26.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-876/2023-01-09_Wortprotokoll_Birkenrindenextrakt_D-862.pdf.
9. 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.
10. Denyer J, Pillay E, Clapham J (2017): Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. AnInternational Consensus. Wounds International. [Zugriff: 19.06.2025]. URL: <https://woundsinternational.com/wp-content/uploads/2023/02/79912622fffa0956d1619feb123f35ed.pdf>.

11. Mellerio JE, El Hachem M, Bellon N, Zambruno G, Buckova H, Autrata R, et al. (2020): Emergency management in epidermolysis bullosa: consensus clinical recommendations from the European reference network for rare skin diseases. *Orphanet J Rare Dis*; 15(1):142.
12. Chiesi GmbH (2022): Filsuvez Gel; Fachinformation. Stand: 08/2024 [Zugriff: 12.12.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Reuters (2022): U.S. FDA declines to approve Amryt's topical gel for rare skin diseases. [Zugriff: 29.03.2023]. URL: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-fda-declines-approve-amryts-rare-skin-disease-treatment-2022-02-28/>.
14. European Medicines Agency (EMA) (2022): Filsuvez, European Public Assessment Report (EPAR). [Zugriff: 22.02.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/filsuvez-epar-public-assessment-report_en.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Birkenrindenextrakt (Wundbehandlung bei Epidermolysis bullosa (ab 6 Monaten)). [Zugriff: 22.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5878/2023-02-16_AM-RL-XII_Birkenrindenextrakt_D-862.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Birkenrindenextrakt (Wundbehandlung bei Epidermolysis bullosa (ab 6 Monaten)). [Zugriff: 22.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9274/2023-02-16_AM-RL-XII_Birkenrindenextrakt_D-862_TrG.pdf.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

3.2.1.1 Kurzbeschreibung und Klassifikation

„Epidermolysis bullosa“ (EB) ist der Oberbegriff für eine heterogene Gruppe erblich bedingter unheilbarer Hauterkrankungen [1-9]², von denen B-VEC für die einzige monogenetische Unterform DEB entwickelt wurde und zugelassen ist. Alle Formen und Ausprägungen der Epidermolysis bullosa sind durch eine mechanische Fragilität der betroffenen Gewebe charakterisiert [3, 7]. Bereits durch triviale Belastung, v. a. durch Scherkräfte, entstehen an Haut und Schleimhäuten Blasen, Erosionen und offene Wunden [7, 10]. Den Unterformen der Erkrankung liegen verschiedene genetische Defekte zugrunde, die dazu führen, dass die Ablösung der Epidermis in einer unterschiedlichen Schicht erfolgt. Darauf basierend wird die Epidermolysis bullosa (EB) in vier wesentliche Subtypen eingeteilt [3, 7], die sich dann nach Schweregrad, generalisiertem oder lokalem Auftreten von Blasenbildungen, sowie weiterer molekularer Charakteristika weiter differenzieren lassen. Diese vier Haupttypen sind EB simplex (EBS), junctionale EB (JEB), dystrophe EB (DEB) und das später in die Klassifikation aufgenommene, sehr seltene Kindler-Syndrom [1, 3, 6, 9-11].

Tabelle 3-1: Die vier wesentlichen Unterformen der Epidermolysis bullosa [6, 7, 10, 11]

Unterform	Gendefekt	Erbgang	Blasenbildungsebene
EB simplex (EBS)	<i>TGM5</i> (Transglutaminase 5), <i>PKP1</i> (Plakophilin1), <i>DSP</i> (Desmoplakin), <i>JUP</i> (Plakoglobin), <i>KRT5</i> (Keratin 5), <i>KRT14</i> (Keratin 14), <i>PLEC1</i> (Plectin), <i>KLHK24</i> (Kelch like family member 24), <i>DST</i> (BPAG1e), <i>EXPH5</i> (Exophilin 5), <i>CD151</i> (Tetraspanin 24)	Autosomal dominant (häufiger) oder autosomal rezessiv (seltener)	Spaltung innerhalb der Epidermis (intraepidermal)

² Mit Epidermolysis bullosa acquisita gibt es auch eine erworbene Form der EB, die durch die Produktion von Autoantikörpern verursacht wird. Erworbene EB ist von der Zulassung von B-VEC nicht umfasst und wird im vorliegenden Dossier nicht weiter diskutiert.

Unterform	Gendefekt	Erbgang	Blasenbildungsebene
Junktionale EB (JEB)	<i>LAMA3</i> , <i>LAMB3</i> , <i>LAMC2</i> (Laminin 332), <i>COL17A1</i> (Kollagen XVII), <i>ITGA6</i> , <i>ITGB4</i> ($\alpha6\beta4$ Integrin), <i>ITGA3</i> ($\alpha3$ Integrin)	Autosomal rezessiv	Spaltung innerhalb der Schichten der Basalmembran (Lamina lucida, Verbindung zwischen Epidermis und Dermis)
Dystrophe EB (DEB)	<i>COL7A1</i> (Kollagen VII)	Autosomal dominant (DDEB) oder autosomal rezessiv (RDEB)	Spaltung unterhalb der Basalmembran (Lamina densa)
Kindler-Syndrom	<i>FERMT1</i> (KIND1)	Autosomal rezessiv	Variable Spaltung innerhalb der Basalmembran der Haut
Fett hervorgehoben ist die dystrophe Epidermolysis bullosa (DEB), da Patienten mit DEB die Zielpopulation von B-VEC darstellen (Abschnitt 3.2.1.2).			

3.2.1.2 Zielpopulation

Zugelassenes Anwendungsgebiet von B-VEC („Zielpopulation“):

„Vyjuvek wird angewendet zur Wundbehandlung bei Patienten ab der Geburt mit dystropher Epidermolysis bullosa (DEB) mit Mutation(en) im Gen für die *Alpha-1-Kette von Kollagen Typ VII (COL7A1)*“ [12]

Die Zielpopulation von B-VEC sind Patienten mit dystropher Epidermolysis bullosa (DEB). Die folgende Beschreibung des Krankheitsbildes, des natürlichen Verlaufs und vor allem des aktuellen Behandlungsstandards erfolgt mit dem Fokus auf DEB, gilt aber nicht ausschließlich für diese Zielpopulation von B-VEC, sondern teilweise für alle Patienten mit EB gleichermaßen. Dieses Vorgehen ergibt sich direkt aus dem fehlenden Vorliegen von adäquaten Therapiemöglichkeiten: Alle bisher verfügbaren Therapien stellen lediglich supportive Maßnahmen dar und richten sich – unabhängig von der zugrunde liegenden Mutation – nach den Symptomen des individuellen Patienten. Deswegen sind die Behandlungsoptionen bisher auch in der Regel nicht differenziert nach dem vorliegenden EB-Subtyp beschrieben.

Mit der Zulassung von B-VEC ändert sich die Behandlungssituation für Patienten mit DEB. B-VEC ist eine Gentherapie und die erste Therapie, die bei der Wundheilung die Entstehung von neuer Haut mit funktionellen Ankerfibrillen ermöglicht und so das Risiko weiterer Schädigungen reduziert. Durch die Behandlung mit B-VEC wird bei Patienten mit DEB das mutierte oder fehlende *COL7A1*-Gen ersetzt. Dementsprechend ist die Wirksamkeit nur bei Patienten gegeben, die diesen Gendefekt aufweisen (siehe Abschnitt 3.2.1.3) und damit die Anwendung auf DEB-Patienten beschränkt.

Die DEB wird in weitere Unterformen unterteilt. Die genaue Einteilung variiert zwar je nach Quelle, übereinstimmend werden aber die folgenden Unterformen genannt [7, 11, 13]:

- Dominante DEB (DDEB)
 - DEB dominant generalisiert
 - DEB dominant lokalisiert
 - DEB dominant prätibial/pruriginosa
 - DEB dominant nur Nagelveränderungen
- Rezessive DEB (RDEB)
 - DEB rezessiv generalisiert, schwer (= Hallopeau-Siemens-Syndrom)
 - DEB rezessiv, andere
 - DEB rezessiv prätibial/pruriginosa

Damit umfasst die Zielpopulation eine Bandbreite an Unterformen der DEB, die sich in der Schwere und Ausprägung unterscheiden. Der DEB liegt grundsätzlich ein Defekt im *COL7A1*-Gen zugrunde (Abschnitt 3.2.1.3), wodurch verschiedene Symptome verursacht werden können (Abschnitt 3.2.1.4). Die Bildung von Blasen und offenen Wunden ist für die DEB generell typisch, bei den Unterformen DDEB pruriginosa und DDEB nur Nagelveränderung jedoch kaum ein Problem, während RDEB-Patienten mit generalisierter, schwerer Erkrankung unter großflächigen, chronischen Wunden mit schwerwiegenden Folgekomplikationen leiden [14, 15]. Da B-VEC den *COL7A1*-Gendefekt korrigiert, kann es bei allen Patienten der Zielpopulation zur Behandlung von offenen Wunden eingesetzt werden, wobei – wie ausgeführt – nicht bei allen Patienten gleichermaßen und beim einzelnen Patienten auch nicht zu allen Zeiten behandlungsbedürftige offene Wunden vorhanden sind.

3.2.1.3 Ursachen der Erkrankung (DEB)

DEB ist eine genetische Hauterkrankung, der eine Mutation im *COL7A1*-Gen zugrunde liegt (Tabelle 3-1) [5, 6, 10, 11, 13, 16, 17]. Die Mutationen können entweder von den Eltern vererbt werden oder – in selteneren Fällen – durch Spontanmutation neu entstehen [4, 6, 7]. DEB wird autosomal vererbt; es liegen keine Informationen über geschlechtsspezifische Unterschiede vor.

Das bei Patienten mit DEB betroffene *COL7A1*-Gen kodiert für Kollagen VII, ein Protein, aus dem Ankerfibrillen in der Basalmembran gebildet werden [17]. 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 [5]. 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 [5, 6, 10, 11, 16]. Bei DEB-Patienten löst sich die Epidermis unterhalb der Basalmembran (*Lamina densa*).

DEB kann entweder autosomal dominant (DDEB) oder autosomal rezessiv (RDEB) vererbt werden. Der Schweregrad der Erkrankung korreliert mit dem Erbgang, meist ist die Ausprägung bei Patienten mit DDEB weniger schwer als bei Patienten mit RDEB [5-7, 10, 11], es gibt jedoch auch DDEB-Patienten mit einem sehr hohen Wundaufkommen. Zusätzlich spielen für den beobachteten Phänotyp die Art der Mutation und die Konsequenz der jeweiligen Mutation eine Rolle (z. B. Reduktion der Expression, keine Expression, Entstehung von nicht funktionalen Proteinen, Splicing-Varianten oder Entstehung von in ihrer Funktion und Stabilität eingeschränkten Ankerfibrillen) [5, 6]. Obwohl allen Formen der DEB eine Mutation des *COL7A1*-Gens zugrunde liegt, ist das Krankheitsbild daher heterogen. Bei Patienten mit schwerer RDEB liegen der Erkrankung häufig solche Mutationen im *COL7A1*-Gen zugrunde, die dazu führen, dass ein neues Stoppcodon entsteht und die mRNA schneller abgebaut wird. Konsequenz ist eine signifikant erniedrigte oder vollständig fehlende Produktion von funktionalem Kollagen VII und der entsprechend sehr schwere Phänotyp [5, 6, 10]. Mutationen im *COL7A1*-Gen, die z. B. den Austausch einzelner Aminosäuren zur Folge haben, resultieren in der Regel in weniger schwerwiegende Phänotypen der Erkrankung [6, 10]. Beispielsweise wird bei DDEB-Patienten häufig eine Mutation beobachtet, die zu einer Glycin-Substitution in der Proteinstruktur führt [7]. Durch diese Mutation wird Kollagen VII in seiner Funktionalität zwar eingeschränkt, sie geht jedoch nicht vollständig verloren.

3.2.1.4 Symptome

Alle Formen der EB gehen mit einer erhöhten Fragilität der Haut einher, es bilden sich Blasen und offene Wunden [7]. Neben der Genetik und labordiagnostischen Untersuchungen von Biopsien erlauben im späteren Verlauf der Erkrankung die spezifischen Symptome wie Vernarbungen, Schleimhautbeteiligung, Alopezie, Zahnanomalien, Nagelanomalien und Allgemeinzustand auch eine pathophysiologische Abgrenzung der vier EB-Typen (s. Tabelle 3-1) [11]. Je nach EB-Subtyp und Schweregrad sind neben der Haut weitere Organsysteme wie der Gastrointestinaltrakt, das kardiovaskuläre System, der Urogenitaltrakt, sowie die Augen und die Mundhöhle betroffen [18]. Generell korreliert das Ausmaß und die Schwere der Betroffenheit extrakutaner Gewebe mit dem allgemeinen Schweregrad der Erkrankung [7, 8].

Die Ausprägung und das klinische Bild der DEB ist aufgrund der breiten allelischen Heterogenität (s. oben) sehr variabel [10]. In jedem Fall besteht eine Neigung zur Bildung von Blasen und Wunden und eine Störung der Wundheilungsprozesse Entzündung, Proliferation und Remodellierung [6]. Die Verteilung der Blasen und Wunden kann akral lokalisiert, beugenbetont oder generalisiert sein. Bei den individuellen Wunden wird unterschieden in rezidivierende Wunden, die sich zwar innerhalb von 12 Wochen verschließen, sich nach Verschluss aber leicht wieder öffnen, und chronische Wunden, die sich innerhalb von 12 Wochen nicht oder nur sehr verzögert verschließen [8, 9, 19, 20]. Aufgrund der Beeinträchtigung der Wundheilung und der Ablösung der Haut unterhalb der Basalmembran

ist die Abheilung der Blasen und Wunden mit extensiver Narbenbildungen bei Patienten mit DEB charakteristisch [7]. In der Folge sind Pseudosyndaktilie, Kontraktionen und Verstümmelungen der Extremitäten Komplikationen, die bei DEB-Patienten besonders häufig auftreten [10, 18]. Für die meisten Formen der DEB ist neben der Hautschädigung die zusätzliche Betroffenheit der Schleimhäute (in unterschiedlichem Ausmaß) typisch, vor allem in der Mundschleimhaut und in der Speiseröhre bilden sich häufig Blasen, Erosionen und Vernarbungen [7, 10, 18].

Tabelle 3-2: Typische Symptome der DEB [6, 7, 10, 11, 18]

Symptome und Komplikationen
Hautsymptome und Folgekomplikationen • Dermolytische Blasen, offene Wunden • Juckreiz • Narben • Kontrakturen der Hände und Füße • Pseudosyndaktylie und Verstümmelungen der Extremitäten • Infektionen • Kutane Plattenepithelkarzinome • Anämie und Mangelernährung und in der Folge Gedeihstörungen^a
Extrakutane Symptome und Folgekomplikationen • Nageldystrophie und/oder Nagelverlust • Erosionen der Mundschleimhaut • Karies • Ösophagusstrikturen • Unter- und Mangelernährung^a • Verstopfung • Gastroösophageale Refluxerkrankung • Anämie • Augenerkrankungen • Uro-renale Komplikationen • Gedeihstörungen
a: Anämie sowie Unter- und Mangelernährung ergeben sich sowohl als Folge der gastrointestinalen Komplikationen als auch als Folge eines hohen Wundaufkommens [21].

Das Ablösen der oberen Hautschichten führt nicht nur direkt zur Bildung von Blasen und schmerzhaften offenen Wunden, sondern führt über den weiteren Verlauf der Erkrankung auch zu teilweise sehr schwerwiegenden Folgekomplikation. Fast jeder DEB-Patient ist daher im Laufe seiner Krankheitsgeschichte neben den Blasen und offenen Wunden auch von mindestens einer Folgekomplikation oder extrakutanen Symptomen betroffen [18]: zwischen 80 und 100 %

der Patienten mit RDEB geben Nagelveränderungen, Probleme in der Mundhöhle, Kontrakturen, Anämie und Ösophagusstrikturen als Symptome an. Bei Patienten mit DDEB, als etwas milderer Phänotyp, sind diese Symptome mit 28,6 % (Ösophagusstrikturen) bis 92,9 % (Nagelveränderungen) zwar etwas seltener, aber immer noch häufig [18].

Von den in Tabelle 3-2 gelisteten Komplikationen sind Ösophagusstrikturen und Pseudosyndaktilie besonders gravierend, da diese oft schon in frühen Lebensjahren auftreten und die Patienten massiv einschränken. Ösophagusstrikturen entwickeln sich bis zu einem Alter von 35 Jahren bei 90 % der Patienten mit schwerer generalisierter RDEB; und nahezu alle (100 % in der Erhebung von Fine et al.) entwickeln Pseudosyndaktilie bis zu einem Alter von 20 Jahren [7]. Unter- und Mangelernährung in der Folge von Ösophagusstrikturen, aber auch als Folge von chronischen Wunden und Entzündungen führt dann bei pädiatrischen und adoleszenten Patienten auch regelmäßig zu ausgeprägten Gedeihstörungen [21, 22]. Eine weitere sehr schwerwiegende Komplikation sind kutane Plattenepithelkarzinome, die als maligne Erkrankung häufig tödlich verlaufen (s. Abschnitt 3.2.1.5) [23]. Pseudosyndaktilie und Plattenepithelkarzinome sind eine direkte Konsequenz der bei DEB-Patienten entstehenden offenen Wunden.

3.2.1.5 Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Da es sich um eine genetische Erkrankung handelt, sind die Patienten von Geburt an betroffen. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung (s. Ausführungen in den Abschnitten 3.2.1.3 und 3.2.1.4) variiert auch, wie früh in ihrem Leben und in welchem Ausmaß die Patienten Symptome entwickeln. In einer italienischen Kohorte betrug das mittlere Alter bei Diagnose 36 Monate (alle EB-Subtypen) [24], in einer US-amerikanischen Studie erfolgte die Diagnosestellung in der Regel in einem Alter zwischen 1 Tag und 1 Jahr [18]. Die Fragilität der Haut zeigt sich also bereits bei Geburt oder sehr früh in der Kindheit. Es bilden sich Blasen und Flächen von abgeschälter Haut [6, 19]. Schwerer betroffene Kinder sind bereits als Kleinstkinder stark eingeschränkt, weil wichtige Entwicklungsschritte wie z. B. das Erlernen des Laufens durch schmerzhafte Wunden behindert werden, und zudem leiden sie oft in Folge von Wundgeschehen und Ösophagusstrikturen an Untergewicht und Gedeihstörungen. Wenn die Kinder heranwachsen und beginnen, sich stärker zu bewegen, sind vorwiegend die Hautpartien betroffen, die einem erhöhten Druck ausgesetzt sind, d. h. Hände, Knie und der Po, sowie die Druckstellen der Windeln. Die Schleimhautbeteiligung manifestiert sich ebenfalls bereits früh. Je schwerer das Erkrankungsbild ist, desto früher treten weitere Komplikationen auf.

Die Lebenserwartung von DEB-Patienten kann – je nach Schweregrad – deutlich reduziert oder normal sein. Patienten mit schwerer RDEB versterben oft im jungen Erwachsenenalter [3]. In einer in Deutschland durchgeführten Erhebung von Patienten mit EB von Has et al. waren 15,9 % der DEB-Patienten an ihrer Erkrankung verstorben. Das mediane Alter beim Tod betrug 23,8 Jahre (2,6–51,9 Jahre), das mittlere Alter der lebenden Patienten 28,03 Jahre [3]. Es handelt sich insgesamt also um ein eher junges Patientenkollektiv, was auf eine erhöhte

Mortalität hindeutet. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Baardman et al. bei Auswertungen von Daten des niederländischen EB-Registers: Die DEB-Patienten waren zum 31.12.2018 im Mittel 28,8 Jahre (RDEB) bzw. 33,3 Jahre (DDEB) alt. Die zwei im Beobachtungszeitraum von 1988–2018 verstorbenen Patienten mit DDEB verstarben dabei in einem mittleren Alter von 71,8 Jahren, die im gleichen Zeitraum verstorbenen 16 Patienten mit RDEB verstarben bereits in einem mittleren Alter von 18,8 Jahren [25].

Die erhöhte Mortalität lässt sich im Wesentlichen auf das aggressive Plattenepithelkarzinom zurückführen, in seltenen Fällen auf akutes Nierenversagen [7, 10, 26]. Zudem birgt das Vorhandensein von offenen Wunden immer das Risiko von Entzündungen, die in schweren Fällen zu lebensbedrohlichen Sepsen führen können. Bei JEB-Patienten ist dies eine häufige Todesursache, aber auch bei jungen Patienten mit RDEB stellt dies ein relevantes Risiko dar [27, 28]. Die Bildung von bösartigen Plattenepithelkarzinomen der Haut und der Schleimhaut stellt eine schwerwiegende und häufige Komplikation der DEB dar. Aufgrund der pathologisch veränderten Wundheilungsprozesse sind diese Karzinome bei DEB-Patienten von besonders hoher Aggressivität [29]. Die Tumoren treten vorwiegend an Stellen mit chronischer Blasen-, Wunden und Narbenbildung auf [6, 16, 30]. Das Risiko der Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen korreliert somit eng mit dem Ausmaß und der Chronizität der auftretenden Wunden [6, 30] und ist daher bei Patienten mit RDEB höher als bei Patienten mit DDEB. Zusätzlich gibt es Hinweise, dass auch das Fehlen von Kollagen VII ein Faktor ist, der das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen begünstigt [31, 32]. Bei Patienten mit schwerer RDEB ist das Risiko für Plattenepithelkarzinome bereits im Teenageralter stark erhöht und steigt mit den weiteren Lebensjahren weiter an [6], ca. 90 % dieser Patienten sind bis zu einem Alter von 55 Jahren davon betroffen [30]. Mit dem Risiko der Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen steigt auch das Risiko, daran zu versterben, es ist die häufigste Todesursache bei erwachsenen Patienten mit schwerer generalisierter RDEB [30]. Für diese Patienten liegt das kumulative Risiko an einem Plattenepithelkarzinom zu versterben mit 35 Jahren bei 38,7 %, mit 45 Jahren bei 70 % und mit 55 Jahren bei 78,7 % oder sogar höher [6, 30]. Das mediane Überleben nach Auftreten von metastasiertem Plattenepithelkarzinom beträgt 4–5 Jahre [6, 7]. Das Risiko für das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen ist für weniger schwer betroffene RDEB-Patienten und DDEB-Patienten zwar niedriger (viele Patienten mit DDEB haben eine normale Lebenserwartung), es handelt sich aber auch bei Patienten mit moderat ausgeprägter DEB um eine ernstzunehmende Komplikation und relevante Todesursache [3, 10, 23].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Mortalitätsrisiko für DEB-Patienten mit dem Risiko für bösartige Plattenepithelkarzinome korreliert ist und sich daher entsprechend dem individuellen Phänotyp bei den Patienten innerhalb der Zielpopulation unterscheidet.

3.2.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DEB ist eine Erkrankung, die die Lebensqualität auf physischer, emotionaler und sozialer Ebene stark beeinträchtigt [33]. Ein Großteil der Patienten bewertet ihre Erkrankung als moderat, schwer oder sehr schwer [18]. Die schwerste Form der DEB, die schwere

generalisierte RDEB, gehört zu den schwerwiegendsten genetischen Erkrankungen überhaupt [7, 19]. Die Prävalenz an psychosozialen Problemen und psychiatrischen Symptomen ist unter DEB-Patienten entsprechend hoch [1, 4, 18]. Die Schwere der Erkrankung hat starke Konsequenzen für das Leben sowohl der betroffenen Patienten als auch ihrer Familien, denn auch Familienangehörige müssen ihr Leben auf die Erkrankung einstellen und leiden an der dauerhaften Belastung und der Hilflosigkeit [4]. Allein die Versorgung der Wunden ist schmerzhaft und zeitintensiv. Die Wundversorgung kann mehrere Stunden pro Tag in Anspruch nehmen und die betroffenen Patienten sind meistens auf Hilfe von Familienangehörigen angewiesen [8, 18, 34]. Patienten mit EB und ihre Versorger werden durch ihre Erkrankung in wesentlichen Lebensentscheidungen und Möglichkeiten beeinträchtigt, unter anderem in Bezug auf Schule, Beruf, Partnerschaft und Kinderwunsch [18].

Patienten bestätigen, dass sie durch die physischen Symptome der EB stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt fühlen, vor allem Schmerzen schränken die Möglichkeiten am sozialen Leben teilzunehmen deutlich ein [4]. Die Einschränkung der Lebensqualität korreliert dabei direkt mit der Größe der Wundfläche der Patienten [19]. Zu den täglichen Aktivitäten, die durch die Erkrankung betroffen sind, gehören Schlafen, Essen, Duschen und Baden oder Einkaufen gehen sowie das Vermeiden von Tätigkeiten (z. B. Sportarten), die die Haut Scherkräften aussetzen [18]. Mitunter ist das Tragen spezieller Kleidung (glatte Stoffe, keine scheuernden Nähte) erforderlich. Die Sichtbarkeit der Erkrankung durch Wunden und Narben, insbesondere an den Händen und im Gesicht, führt dazu, dass sich viele Patienten ausgegrenzt fühlen und die Erkrankung zusätzlich zu der physischen Belastung mit Scham einhergeht. Das Gefühl des Andersseins betrifft dabei besonders Kinder [4].

Die gravierenden Konsequenzen, die die Erkrankung für das Leben der DEB-Patienten haben kann, werden besonders deutlich, wenn man sich mit der Bandbreite der notwendigen Behandlungsmaßnahmen auseinandersetzt. Wesentliche Aspekte der Versorgung sind daher im folgenden Abschnitt 3.2.1.7 beschrieben.

3.2.1.7 Aktuelles Behandlungskonzept (Best Supportive Care)

Dystrophe Epidermolysis bullosa ist in erster Linie eine Hauterkrankung (s. Abschnitt 3.2.1.4) [35]. Die dauerhafte Schädigung der Haut hat jedoch schwerwiegende Konsequenzen, die neben einer alleinigen Wundversorgung eine umfassende Behandlung der Patienten erfordern. Dazu kommen extrakutane Symptome, weswegen die supportive Behandlung ein multimodales Behandlungskonzept darstellen muss, welches alle diese Aspekte berücksichtigt [1, 6, 10, 16]. Die Behandlung erfolgt im Idealfall interdisziplinär, d. h. neben Dermatologen kann für eine optimale Versorgung der Patienten im Verlauf der Erkrankung die Expertise von Gastroenterologen, Chirurgen, Orthopäden, Physiotherapeuten, Diätberatern, Augenärzten, Zahnärzten, Sozialarbeitern, Psychologen usw. benötigt werden [7, 8, 11, 36]. Es wird zudem empfohlen, betroffenen Patienten und Familienangehörigen psychologische Hilfe anzubieten, damit sie lernen können, so gut wie möglich mit der Situation umzugehen [4].

Wundversorgung

Die Wundbehandlung ist der Hauptaspekt der Versorgung von Patienten mit DEB [2, 6, 16]. Trotz Ausrichtung des Alltags auf die Erkrankung lässt sich die Entstehung von Wunden in der Regel nicht vermeiden [7]. Von einem Großteil der Patienten werden die Wundauflagen bei infizierten Wunden ein- bis dreimal täglich gewechselt, bei nicht infizierten Wunden einmal täglich bis jeden zweiten Tag [18].

Es wird empfohlen, entstandene Blasen mit einer sterilen Nadel oder Schere vorsichtig so zu öffnen, dass die Flüssigkeit bei intakter Blasendecke abfließen kann [6, 37]. Aufgrund der Fragilität der Haut muss die Wundbehandlung vorsichtig erfolgen und verwendete Wundauflagen müssen sich atraumatisch ablösen lassen. Zur Wundreinigung sind regelmäßige desinfizierende Bäder empfohlen. Topische antimikrobielle Arzneimittel können verwendet werden, sollten jedoch mit Blick auf mögliche Resistenzentwicklungen sparsam eingesetzt werden.

Bei Patienten mit DEB heilen Wunden oft schlecht und mit intensiver Narbenbildung. In diesem Prozess kann es dazu kommen, dass Finger und Zehen miteinander verwachsen (Pseudosyndaktilie) oder dass sich Hände und Füße verformen (Kontrakturen). Es stehen Verbandmaterialien und spezielle Handschuhe zur Verfügung, die die Finger bei der Wundheilung gespreizt halten (Abbildung 3-1). Dennoch ist die Pseudosyndaktilie vor allem bei Patienten mit schwerer RDEB häufig, von diesen Patienten ist fast jeder im Laufe seines Lebens von dieser Art der Verstümmelung betroffen (Abschnitt 3.2.1.4). Die Verwachsungen müssen chirurgisch aufgetrennt werden, um den Patienten eine Mobilität der Finger zu bewahren oder zu ermöglichen. Oft ist eine wiederholte Trennung der verwachsenen Finger notwendig [6].



Abbildung 3-1: Elastomer und Schiene zur Prävention von Pseudosyndaktilie (aus [38])

Schmerztherapie

Schmerz und Juckreiz sind nach den Wunden selbst die mit den Wunden assoziierten Symptome, die den höchsten Leidensdruck bei Patienten verursachen [6, 9]. Das Ausmaß des auftretenden Schmerzes ist oft direkt korreliert mit der Wundlast, so wie der Größe und Tiefe der Wunden. Dementsprechend spielt sowohl eine Verhinderung der Entstehung von Wunden als auch eine möglichst gute Unterstützung der Wundheilung, z. B. durch optimale Ernährung

und Infektionskontrolle, eine wichtige Rolle bei der Verhinderung und Linderung von Schmerzen [35].

DEB-Patienten leiden an Schmerzen der Haut, der Schleimhäute, Zahnschmerzen, Knochenschmerzen, Augenschmerzen, sowie Schmerzen, die mit Kontrakturen, Verstopfung oder Analfissuren assoziiert sind. Das Ausmaß der Schmerzen hängt mit dem Schweregrad der Erkrankung zusammen, so haben Patienten mit schweren DEB-Formen eine höhere Wahrscheinlichkeit, zur Schmerztherapie Opiate zu benötigen [8]. Jeder Schmerz ist ein patientenrelevantes Ereignis, welches die Lebensqualität einschränkt. Eine ausreichende Schmerztherapie ist somit ein wichtiger Bestandteil der unterstützenden Behandlung von Patienten mit DEB. Zusätzlich zu medikamentösen Maßnahmen, sollte je nach Bedarf auch eine psychologische Therapie bei den Patienten erwogen werden [35].

Behandlung von kutanen Plattenepithelkarzinomen

Patienten mit DEB (vor allem Patienten mit schwerer generalisierter RDEB) haben ein erhöhtes Risiko, bösartige Plattenepithelkarzinome der Haut zu entwickeln (s. Abschnitt 3.2.1.5). Daher wird in regelmäßigen Abständen eine gezielte Untersuchung auf Plattenepithelkarzinome empfohlen; bei Patienten mit schwerer RDEB ab dem 10. Lebensjahr und bei anderen DEB-Patienten ab dem 20. Lebensjahr. Bei Verdachtsfällen empfiehlt sich eine Biopsie und eine labordiagnostische Abklärung [7, 30].

Im Fall von Auftreten von Plattenepithelkarzinomen muss gemeinsam mit den Patienten das weitere Vorgehen abgesprochen werden. Therapie der Wahl ist – sofern möglich – eine großflächige chirurgische Entfernung des entarteten Gewebes [6, 30]. Die kutanen Plattenepithelkarzinome sind bei DEB-Patienten in der Regel aggressiver als bei anderen Patienten. Wenn eine chirurgische Entfernung nicht möglich oder die Gefahr von Rezidiven zu hoch ist, kann die Amputation von Gliedmaßen, Fingern oder Zehen notwendig werden [16, 30]. Der Verlust von Gliedmaßen ist für Patienten ein erheblicher Verlust an Lebensqualität und ein einschneidendes und traumatisierendes Erlebnis, kann aber im Einzelfall der großflächigen Exzision mit Entstehen von schmerzhaften chronischen Wunden vorzuziehen sein [30]. Das Tragen von Prothesen ist DEB-Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung und der damit einhergehenden Fragilität der Haut des Stumpfes oft nicht problemlos möglich [16].

Versorgung extrakutaner Manifestationen

Auf die Behandlung sehr häufiger extrakutaner Symptome wird an dieser Stelle exemplarisch eingegangen.

Typisch für Patienten mit DEB ist, dass in unterschiedlichem Ausmaß fast immer auch die Schleimhäute betroffen sind. Aphthen und Entzündungen in Mundhöhle und Speiseröhre sind charakteristische Symptome der DEB, daher sind Schluck- und Essbeschwerden häufig. Um Schmerzen und akute Schluckbeschwerden zu lindern, wird die gesteigerte Aufnahme von

Flüssigkeit zusammen mit Schmerztherapie und im Fall von Schleimhautödemen auch eine kurzfristige Gabe von Glukokortikoiden empfohlen. Die Abheilung mit Narbenbildung kann eine Konstriktion der Speiseröhre zur Folge haben, die die Nahrungsaufnahme erschwert. Eine schwere Ösophagusstriktur, die eine ausreichende Ernährung unmöglich macht, erfordert einen Eingriff, z. B. eine Erweiterung mit Hilfe eines Ballonkatheters [37]. Diese Eingriffe werden in der Regel wiederholt notwendig. Auch dentale Probleme (Karies) können zusätzlich eine normale Nahrungsaufnahme verhindern. Verstopfung und gastroösophageale Refluxkrankheit sind weitere gängige gastrointestinale Probleme bei Patienten mit DEB, die unter Umständen die dauerhafte Einnahme von Laxantien bzw. H₂-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmern erfordern [6].

Ist eine ausreichende orale Nahrungszufuhr nicht möglich, kann eine Supplementierung über eine Gastrostomie erwogen werden [7]. Folgen der gastrointestinalen Komplikationen, aber auch der großflächigen Wunden und Entzündungen [6], können Mangelernährungszustände sein, die wiederum Komorbiditäten wie Gedeihstörungen, verzögerte Pubertät, Anämie und Erkrankungen des Muskelskelettsystems (z. B. Osteoporose) begünstigen. Beobachtete Erkrankungen des Muskelskelettsystems sind jedoch in der Regel nicht allein eine Folge der Ernährung, sondern können auch auf mangelnde Bewegung der Patienten und/oder eine verzögerte Pubertät zurückzuführen sein [6].

Da bei Patienten mit DEB oft auch Bindehaut und Hornhaut betroffen sind, sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen durch Augenärzte notwendig, um irreversible Schäden zu verhindern und die Sehkraft zu erhalten [7].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Bestehender therapeutischer Bedarf (aktuelle Versorgungssituation)

DEB ist eine sehr schwerwiegende Erkrankung, die eine hohe Krankheitslast mit sich bringt (Abschnitt 3.2.1.6). Besonders in der Ausprägung schwerer generalisierter RDEB ist die Erkrankung mit gravierenden Einschränkungen der Lebensqualität der betroffenen Patienten und einer hohen Mortalitätsrate verbunden (Abschnitt 3.2.1.5) [8]. Vor der Zulassung von B-VEC war keine krankheitsmodifizierende Therapie zur Behandlung der DEB verfügbar. Das bisherige Behandlungskonzept umfasste somit nur supportive Maßnahmen, um die symptomatische Krankheitslast des Patienten zu reduzieren. Eine gute Wundversorgung ist

essenziell, um schwerwiegende Komplikationen zu vermeiden und eine möglichst gute Lebensqualität zu erhalten (Abschnitt 3.2.1.7) [6, 8, 36]. Der Krankheitsverlauf, bzw. das Entstehen neuer Wunden und Narben, sowie nachfolgender Komplikationen lassen sich jedoch durch keine der bisher möglichen Behandlungsalternativen verhindern. Die Therapien sind ausnahmslos rein supportiver Natur. Aufgrund dieses hohen ungedeckten Bedarfs an krankheitsmodifizierenden Wirkstoffen hat die FDA 2019 Empfehlungen (*Guidance for Industry*) für die Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung kutaner Manifestationen der EB veröffentlicht [8, 9]. Diese Empfehlungen wurden auch bei der Konzeption der Zulassungsstudie von B-VEC (GEM-3) berücksichtigt (s. Modul 4).

Der ungedeckte therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet DEB betrifft viele Lebensbereiche der betroffenen Patienten. Um den therapeutischen Bedarf patientenorientiert zu ermitteln, wurden im Rahmen einer Arbeit von Bruckner et al. 2020 betroffene Patienten befragt, welche ungedeckten therapeutischen Bedarfe für sie am wichtigsten sind und welche Aspekte der DEB mit einer neuen Therapie vorrangig gelindert werden sollten [18]. Aus Sicht der Patienten sollte eine Therapie Folgendes erfüllen, um den therapeutischen Bedarf zu decken:

1. Reduktion des Hautkrebsrisikos
2. Reduktion der Anzahl und Schwere der Wunden
3. Linderung des Schmerzes
4. Beschleunigung der Wundheilung
5. Reduktion des Infektionsrisikos

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch die Einführung von B-VEC

Mit B-VEC ist die erste Therapie zur Behandlung der Epidermolysis bullosa zugelassen, die kausal an der Erkrankungsursache angreift. Damit wird bei der Wundheilung die Bildung von Haut mit intakten Ankerfibrillen ermöglicht. Damit hat B-VEC das Potenzial, wesentliche von den Patienten adressierte Bedarfe zu decken:

- B-VEC wird auf offene Wunden aufgetragen und führt dort zu einer schnelleren Wundheilung (Beschleunigung der Wundheilung).
- Durch die Behandlung mit B-VEC kann auch bei chronifizierten Wunden, die sich ohne Behandlung nicht verschließen würden, ein Wundverschluss erreicht werden (Reduktion der Anzahl und Schwere der Wunden).
- Da offene Wunden schmerzhaft sind, reduziert die verringerte Anzahl und Oberfläche offener Wunden in der Folge auch den vom Patienten empfundenen Schmerz (Linderung des Schmerzes).

- Eine Verringerung der offenen Wundfläche bietet weniger Möglichkeiten für Krankheitserreger durch die zerstörte Hautbarriere von außen in die Blutbahn einzudringen. Damit sinkt auch das Risiko für schwerwiegende Infektionen (Reduktion des Infektionsrisikos).

Die Therapie mit B-VEC ermöglicht einen länger anhaltenden Wundverschluss, da während des Heilungsprozesses Kollagen VII produziert wird, bzw. Ankerfibrillen gebildet werden können und somit die im Heilungsprozess entstehende Haut nicht so fragil ist wie unbehandelte Haut von DEB-Patienten. Die Wunden verheilen damit nicht nur schneller, sondern dies reduziert zusätzlich das bei der DEB charakteristische Risiko des schnellen Wiederablösens der oberen Hautschicht. Damit können auch Wunden, die sonst sehr lange offen bleiben oder sich ständig wieder bilden, richtig verheilen. Durch eine konsequente Behandlung der Wunden könnte damit auch die Notwendigkeit von Operationen und invasiven Eingriffen reduziert werden, z. B. in Fällen, wo durch die Verbesserung des Hautzustandes und der geringeren Narbenbildung die Entstehung von Pseudosyndaktilien verhindert würde.

Da das Risiko der Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen eng mit dem Ausmaß und der Chronizität der auftretenden Wunden korreliert ist [6, 30] und es Hinweise gibt, dass die Abwesenheit von Kollagen VII die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen begünstigt, sind die Wirkungen von B-VEC, d. h. die Bildung von Ankerfibrillen, die bessere und schnellere Wundheilung und die Vermeidung eines Wiederöffnens der Wunden bzw. der Chronifizierung wesentliche Faktoren, um das Entstehen von aggressiven kutanen Plattenepithelkarzinomen zu verhindern (Reduktion des Hautkrebsrisikos).

Insgesamt hat B-VEC als erste verfügbare zielgerichtete Therapie des DEB das Potenzial, die von den Patienten an eine EB-Therapie geknüpften wichtigsten Erwartungen (s. oben) zu erfüllen und somit als dringend notwendige Therapie einen Teil des bestehenden therapeutischen Bedarfes in der Indikation zu decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die umfassendsten Daten zur Prävalenz und Inzidenz der EB stammen aus den USA. In einer Studie des National EB Registry (NEBR) wurden im Zeitraum von 1986–2002 Patientendaten

von über 3.000 Patienten gesammelt. Die Auswertung dieses Datensatzes wurde von **Fine 2016** publiziert [39]. Aus diesen Daten ergab sich eine Prävalenz von 11,1 von 1.000.000 Personen in der Bevölkerung, sowie eine Inzidenz von 19,6 pro 1.000.000 Lebendgeburten. Zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen oder Geschlechtern wurden keine Unterschiede beobachtet [6]. Diese Analyse ist veraltet und nur eingeschränkt auf die aktuelle deutsche Versorgungssituation übertragbar. Da es sich jedoch um die umfassendste vorliegende Datenbasis handelt, wird die Auswertung in der folgenden Diskussion der Prävalenz und Inzidenz der DEB berücksichtigt.

Eine aktuelle deutsche Publikation von **Has et al. 2023** kommt mit einer Prävalenz von 54 von 1.000.000 Personen und einer Inzidenz von 45 pro 1.000.000 Lebendgeburten auf deutlich höhere Werte [3]. Die Daten resultieren aus einer qualitativ hochwertigen Stichprobe in Deutschland. Limitationen dieser Arbeit sind die Beschränkung der Analyse auf ausgewählte Zentren und Hochrechnung mit mathematischen Modellen. Die Modelle für die Berechnung sind so gewählt, dass die erhaltenen Prävalenzwerte als Obergrenze angesehen werden können. Es wird geschätzt, dass in Deutschland ca. 2.000 Patienten mit EB leben, maximal jedoch 2.400 [3]. Patienten mit DEB machen ca. 25–30 % der Patienten mit Epidermolysis bullosa aus [16, 18], in Deutschland wird die Zahl der Patienten mit DEB mit maximal 1.000 angegeben [3].

Die beiden genannten Arbeiten von Fine et al. 2016 und Has et al. 2023 werden im Folgenden ausführlicher beschrieben. Ergänzt wird die Darstellung durch Quellen, auf die in Has et al. 2023 verwiesen wird (Petrof et al. 2022 und Kristensen et al. 2019), und allgemeine Quellen wie der Orphanet-Report und Daten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleiches (Morbi-RSA) in Deutschland. Diese Quellen werden zur Überprüfung der Plausibilität der ermittelten Größe der Zielpopulation herangezogen.

Beschreibung der Quellen

Fine 2016 [39]:

Die Auswertungen des „National Epidermolysis Bullosa Registry (NEBR)“ der USA stellen die umfangreichsten verfügbaren epidemiologischen Daten dar. Diese werden auch regelhaft von Übersichtsarbeiten zur EB (u. a. Bardhan et al. [6]) zitiert.

Für die von Fine 2016 publizierte Analyse wurden Daten von 3.271 Patienten gesammelt, die im NEBR erfasst wurden. Das Register wurde 1986 eingerichtet; die Daten wurden über den Zeitraum von September 1986 bis April 2002 gesammelt. Für 11,6 % der Patienten (381) lag keine Diagnose des EB-Subtyps vor. Diese Patienten sind nicht in die Berechnung der epidemiologischen Kennzahlen eingeflossen.

Patienten in der Studie wurden nach dem zu dem Zeitpunkt aktuellen Stand der Wissenschaft diagnostiziert. Genanalysen zur genaueren Klassifizierung des EB-Subtyps lagen in der frühen Phase der Datenerfassung noch nicht vor.

Has et al. 2023 [3]:

Es handelt sich bei Has et al. 2023 um die Publikation einer Studie zur Epidemiologie der Epidermolysis bullosa (EB) in Deutschland. Patienten mit EB wurden dafür über die folgenden Einrichtungen/ Institutionen identifiziert:

- Epidermolysis bullosa-Zentrum der Universitätsklinik in Freiburg
- Fachbereich Dermatologie oder Pädiatrie in Berlin, Köln, Dresden, Erlangen, Göttingen, Hamburg, Kiel, Lübeck, München, Münster und Rostock, sowie eine Praxis (Genetikum) in Stuttgart
- Die Patientenorganisation „Interessengemeinschaft Epidermolysis bullosa (IEB) e. V. Debra Deutschland“

Patientendaten (Initialen, Monat und Jahr der Geburt, Postleitzahl (die ersten zwei Ziffern), Typ und Subtyp der EB, betroffenes Gen, Vererbungsart, weitere betroffene Familienmitglieder, ethnischer Hintergrund) wurden im Zeitraum vom 01.10.2020 bis zum 15.05.2021 gesammelt.

Über die Datenbank wurden insgesamt 1.779 Patienten mit EB identifiziert, davon 700 mit EBS, 305 mit JEB, 578 mit DEB und 9 mit Kindler EB.

Die Autoren bestimmen Prävalenz und Inzidenz auf Basis dieser Stichprobe und unter Verwendung von mathematischen Modellen. Sie verweisen in der Publikation auf die damit verbundenen Limitationen und die Publikationen von Petrof et al. [40] und Kristensen et al. [41], Studien, die im Gegensatz dazu auf nationalen Gesundheitsregistern im Vereinigten Königreich und Dänemark basieren. Die mathematischen Modelle wurden so gewählt, dass die erhaltenen epidemiologischen Kenngrößen als Obergrenzen zu verstehen sind.

Petrof et al. 2022 [40]:

Seit 2002 werden Patienten mit schweren Formen von EB in England und Wales in einem nationalen EB-Service-Programm erfasst und betreut. Die vorgelegte Publikation basiert auf Daten aus diesem Programm.

Daten lagen für 2.594 Patienten mit EB vor, die seit 2002 prospektiv in die Datenbank eingeschlossen wurden. Das anonymisierte Datenset umfasst Angaben zu Geburts- und Todesdatum (wenn zutreffend), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Behandlungszentrum und Diagnose. Für 93,3 % der Patienten (2.422) lag in der Datenbank eine spezifische Diagnose vor. Für die schweren Formen der EB gehen die Autoren von einer nahezu vollständigen Erfassung aus. Patienten mit milderer Formen der Erkrankung, die z. B. nur begrenzt lokalisierte Symptome haben, haben mitunter keinen regelmäßigen Arztkontakt und benötigen keine multidisziplinäre Versorgung. Diese Patienten sind in der Stichprobe aller Wahrscheinlichkeit nach unterrepräsentiert.

Für die Schätzung der Prävalenz wurden Daten zu Patienten berücksichtigt, die zum Stichtag 22. April 2021 am Leben waren. Für die Berechnung der Inzidenz wurden die neuen Diagnosen

ab Januar 2002 verwendet. Die Inzidenz berechnet sich als gemittelter Wert über 19 Jahre (2002–2020).

Kristensen et al. 2019 [41]

In der Arbeit von Kristensen et al. von 2019 wurden Daten des dänischen nationalen Patientenregisters zur hereditären Epidermolysis bullosa ausgewertet. Ziel der Arbeit war, die Verlässlichkeit der dokumentierten Diagnosen zu überprüfen, epidemiologische Kennzahlen sind in der Publikation aber nicht veröffentlicht. Die Publikation wird für die Schätzung der Größe der Zielpopulation von B-VEC daher nicht herangezogen.

Orphanet

Das Orphanet ist ein europäisches Netzwerk, das 1997 in Frankreich gegründet wurde. Über dieses Netzwerk werden Informationen zu seltenen Erkrankungen gesammelt, strukturiert und zur Verfügung gestellt. Die Beschreibung der DEB wurde dort zuletzt im Mai 2021 aktualisiert, die Prävalenz wird mit 1–9/1.000.000 angegeben [42]. Die Quellen, die der Angabe zugrunde liegen, sind unbekannt, der Wert stimmt mit den Prävalenzraten in den referenzierten wissenschaftlichen Publikationen gut überein.

Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA)

Der morbiditätsorientierte Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) dient dazu, zwischen den Krankenkassen für Risiken einer unterschiedlichen Versichertenstruktur einen finanziellen Ausgleich zu schaffen. Ausgaberrisiken stellen dabei Versichertencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Wohnort und Krankheitslast (Morbidität) dar. Im Morbi-RSA werden zur Erstellung eines Versichertenklassifikationsmodells Erkrankungen in hierarchisierte Morbiditätsgruppen (HMG) unterteilt.

Dystrophe Epidermolysis bullosa (ICD-10-Code Q81.2) ist mit anderen Formen der EB und Xeroderma pigmentosa in der HMG 0326 abgebildet [43].

Die HMG0326 Xeroderma pigmentosum/Epidermolysis bullosa umfasst die folgenden Diagnosen:

- Q81.0 Epidermolysis bullosa simplex
- Q81.1 Epidermolysis bullosa atrophicans gravis
- Q81.2 Epidermolysis bullosa dystrophica
- Q81.8 Sonstige Epidermolysis bullosa
- Q82.1 Xeroderma pigmentosum

Im Ausgangsmodell für die Festlegungen für das Ausgleichsjahr 2024 ist die Anzahl an Patienten in der HMG0326 mit 1.346 angegeben [43]. Im Grundlagenbescheid III für das Jahr 2024 mit 1.482 Patienten [44]. Gemittelt ergibt dies 1.414 Patienten. Bei insgesamt 74.256.932 in der GKV versicherten Personen (Jahresdurchschnitt 2023 [45]) errechnet sich daraus eine

Prävalenzrate der EB von 19,04/1.000.000. Eine differenzierte Angabe der Anzahl Köpfe, die für die einzelnen Diagnosen in die jeweilige HMG eingeflossen sind, wird vom Bundesamt für Soziale Sicherung nicht veröffentlicht. In der HMG0326 sind auch Patienten mit Xeroderma pigmentosum miterfasst, was zu einer Überschätzung führt. Auf der anderen Seite führt eine unvollständige Abdeckung der Patienten mit EB zu einer Unterschätzung: Im Morbi-RSA nicht erfasst werden Patienten, die in einem Jahr keine ärztliche Betreuung benötigen bzw. Patienten, die nicht diagnostiziert sind. Dies betrifft hauptsächlich Patienten mit EB simplex, welche nicht vom Anwendungsgebiet von B-VEC umfasst sind. Die Prävalenz der Zielpopulation von B-VEC – Patienten mit DEB – lässt sich aus den Morbi-RSA-Daten nicht ableiten. Die abgeleitete Prävalenz der HMG 0326 von 19,04/1.000.000 Versicherter liegt jedoch innerhalb der Spanne für EB insgesamt, die sich aus den Quellen Fine et al. 2016 (11,07/1.000.000) und Has et al. 2023 (54,03/1.000.000) ergibt.

Prävalenz

Tabelle 3-3: Prävalenz der Erkrankung (jeweils bezogen auf 1.000.000 Personen)

Quelle	Land	Zeitraum der Erfassung	Prävalenzrate EB	Prävalenzrate DEB
Wissenschaftliche Publikationen				
Has et al. 2023 [3]	Deutschland	2020–2021	54,03 [3; Seite 404]	12,16 [3; Seite 404]
Fine 2016 [39]	USA	1986–2002	11,07 [39; Seite 1233]	Summe: 3,26 [39; Seite 1233] 0,42 DEB (unbekannter Subtyp) 1,49 DDEB 1,35 RDEB
Petrof et al. 2022 [40]	UK	2002–2020	34,8 [40; Seite 844]	Summe: 10,7 [40; Seite 844] 6,8 DDEB 3,3 RDEB 0,6 (nicht spezifiziert)
Sonstige Quellen				
Orphanet	Europa	unbekannt		1–9 [42]
Morbi-RSA [44]	Deutschland	Grundlagenbescheid III/2024	19,04	-
DDEB = Dominante Dystrophe Epidermolysis bullosa; DEB = Dystrophe Epidermolysis bullosa; RDEB = Rezessive Dystrophe Epidermolysis bullosa				

Die Prävalenz der DEB in Deutschland wird auf 3,26–12,16 pro 1.000.000 Personen geschätzt, woraus eine Anzahl an Patienten in der Zielpopulation in Deutschland von 271–1.011 resultiert, bzw. 240–896 bei Beschränkung auf Patienten in der GKV (s. Abschnitt 3.2.4).

Diskussion

Die Bestimmung der Prävalenz der Epidermolysis bullosa allgemein und der dystrophen Epidermolysis bullosa im Speziellen ist durch die Seltenheit und die Heterogenität der Erkrankung erschwert. Eine Untererfassung betrifft vor allem Fälle mit lokalisierter EB simplex, die potenziell erst spät diagnostiziert werden und nicht immer eine intensive ärztliche Betreuung benötigen. Eine Ableitung der Prävalenz basierend auf Daten aus spezialisierten Zentren ist daher möglicherweise in einer Weise verzerrt, die den Anteil der sehr schweren Fälle überschätzt.

In Deutschland existiert kein nationales EB-Register, in dem alle Fälle dokumentiert werden. Werte für den deutschen Versorgungskontext basieren daher immer auf Hochrechnungen und statistischen Modellen. Has et al. haben für die aktuellen Daten für Deutschland die mathematischen Modelle so gewählt, dass die erhaltenen Schätzer der Prävalenzrate als verlässliche Obergrenze verstanden werden können [3]. Die Daten des US-amerikanischen Registers (Fine et al. 2016) sind im Vergleich zu anderen veröffentlichten Prävalenzraten recht niedrig und wahrscheinlich unterschätzt, sie stellen somit die Untergrenze der vorgenommenen Schätzung dar. Die Prävalenzrate für DEB reicht unter Verwendung dieser beiden Quellen von 3,26 pro 1.000.000 Personen (Daten aus den USA, 1986–2002) bis zu 12,16 pro 1.000.000 Personen (Daten aus Deutschland, 2020–2021). Die Angaben der anderen in Tabelle 3-3 genannten Quellen liegen innerhalb dieser Spanne und stützen somit deren Plausibilität.

Zusätzlich zu den in Tabelle 3-3 angegebenen Quellen existieren eine Reihe an Publikationen zu Prävalenzdaten unterschiedlicher Länder. In den Publikationen von Fine et al. 2016 [39], Petrof et al. 2022 [40], Has et al. [3] und Kho et al. 2010 [26] sind insgesamt Daten aus Deutschland, dem Vereinigten Königreich, Schottland, Nordirland, USA, Australien, den Niederlanden, Japan, Chile, Norwegen, Spanien, Italien, Britisch-Kolumbien, Kroatien, Rumänien, Südafrika, Finnland, Schweden, Slowenien, Iran und Neuseeland referenziert. Die angegebene Spanne aus verschiedenen Analysen, die nach unterschiedlicher Methodik, basierend auf verschiedenen großen Stichproben und zu unterschiedlichen Zeitpunkten in den Ländern durchgeführt wurden, ist sehr breit. Die Prävalenz der EB reicht in diesen Quellen von 2,82–54 pro 1.000.000 und die Prävalenz der DEB von 1,0–20,4 pro 1.000.000. Die für die Bestimmung der Größe der Zielpopulation von B-VEC verwendete Spanne (s. oben) liegt vollständig innerhalb dieses Korridors.

Inzidenz

Tabelle 3-4: Inzidenz der Erkrankung (jeweils bezogen auf 1.000.000 Lebendgeburten, sofern nicht anders angegeben)

Quelle	Land	Zeitraum der Erfassung	Inzidenzrate EB	Inzidenzrate DEB
Has et al. 2022 [3]	Deutschland	2020–2021	45 [3; Seite 404]	15,58 [3; Seite 404]

Quelle	Land	Zeitraum der Erfassung	Inzidenzrate EB	Inzidenzrate DEB
Fine 2016 [39]	USA	1986–2002	19,57 [39; Seite 1236]	Summe: 6,65 [39; Seite 1236] 1,48 DEB (unbekannter Subtyp) 2,12 DDEB 3,05 RDEB
Petrof et al. 2022 [40]	UK	2002–2020	67,8 [40; Seite 845]	26,1 DEB [40; Seite 845] 16,4 DDEB [40; Seite 845] 8,1 RDEB [40; Seite 845] Unter Berücksichtigung ausschließlich der letzten 5 Jahre ergab sich eine niedrigere Inzidenz von 14,4 für DEB insgesamt.
DDEB = Dominante Dystrophe Epidermolysis bullosa; DEB = Dystrophe Epidermolysis bullosa; RDEB = Rezessive Dystrophe Epidermolysis bullosa				

Die im Rahmen der Prävalenz diskutierten Unsicherheiten bei der Bestimmung der epidemiologischen Kenngrößen der EB und der DEB gelten gleichermaßen auch für die Inzidenzraten. Unter Berücksichtigung der gleichen Quellen als maßgebliche Datengrundlage reicht die Spanne der Inzidenzrate von 6,65 pro 1.000.000 Lebendgeburten (Daten aus den USA, 1986–2002) bis zu 15,58 pro 1.000.000 Lebendgeburten (Daten aus Deutschland, 2020–2021). Bei einer Summe von 692.989 Lebendgeburten in Deutschland/Jahr (Daten aus dem Jahr 2023 [46]) ergibt sich aus den in Tabelle 3-4 genannten Inzidenzraten eine absolute Anzahl an 5–11 Neuerkrankungen/Jahr.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Beremagen geperpavec (Vyjuvek®)	271–1.011	240–896

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Zielpopulation von B-VEC umfasst Patienten mit DEB (Abschnitt 3.2.1.2). Die für DEB ermittelte Prävalenz wird daher mit der deutschen Bevölkerung in Bezug gesetzt (Tabelle 3-6). Da die Berechnung der Größe der Zielpopulation auf den beschriebenen Prävalenzraten beruht, ist die berechnete Patientenzahl mit den gleichen Unsicherheiten behaftet wie die berichteten epidemiologischen Kenngrößen der DEB insgesamt.

Tabelle 3-6: Bevölkerung in Deutschland, Stand: 2022 (Datenbankabfrage vom 19.11.2024), Patienten in der Zielpopulation

Bevölkerungsgruppe	Anzahl
Gesamt	83.118.501
Patienten mit DEB (3,26 – 12,16/1.000.000)	271–1.011
Quellen: Der aktuelle Stand der Bevölkerung und der Anzahl der Lebendgeburten wurde auf der Internetseite des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de) am 19.11.2024 abgerufen. Der zu dem Zeitpunkt der Abfrage aktuelle Datenstand war das Jahr 2022 [46, 47].	

Wie in Abschnitt 3.2.3 hergeleitet, beträgt die Prävalenzrate der DEB in Deutschland zwischen 3,26–12,16 pro 1.000.000 Personen. Bezogen auf eine Bevölkerung von 83.118.501 Personen ergibt dies 271–1.011 Patienten mit DEB.

Tabelle 3-7: Anteil der GKV-Versicherten, Stand: 2022

Bevölkerungsgruppe	Anzahl
Gesamtbevölkerung in 2022	83.118.501
Versicherte in der GKV im Jahr 2022	73.629.888
Anteil der GKV-Versicherten	88,6 %
Quellen: Der Stand der Gesamtbevölkerung in Deutschland wurde am 19. November 2024 auf der Internetseite des Statistischen Bundesamtes abgerufen (www.destatis.de) [47]. Die Anzahl der GKV-Versicherten im Jahr 2022 sind der KM1-Statistik entnommen, die auf der Internetseite des Gesundheitsministeriums veröffentlicht sind [48].	

Es wird angenommen, dass der Anteil der GKV-Versicherten bei Patienten mit DEB dem Anteil der GKV-Versicherten in Deutschland entspricht. Basierend auf Angaben für das Jahr 2022 wird der Anteil an GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung auf 88,6 % geschätzt (siehe Tabelle 3-7).

Mit den oben hergeleiteten 271–1.011 Patienten mit DEB insgesamt in Deutschland, ergibt sich damit eine Spanne von 240–896 entsprechenden Patienten in der GKV.

Tabelle 3-8: Patienten in der Zielpopulation insgesamt und GKV-Zielpopulation

Bevölkerungsgruppe	Anzahl
Patienten mit DEB (3,26 – 12,16/1.000.000)	271–1.011
Anteil der GKV-Versicherten	88,6 %
Patienten mit DEB in der GKV	240–896 ^a
a: Die Obergrenze von 896 Patienten ist wahrscheinlich überschätzt. Der Wert beruht auf einer Analyse von Has et al. [3], die Autoren selbst verstehen den Wert als absolute Obergrenze. Die Auswertung wurde als aktuelle deutsche Quelle dennoch als Referenz für die Bestimmung der Größe der Zielpopulation herangezogen. Eine Berechnung analog zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation wie im Beschluss zu Filsuvez [®] angegeben, ergäbe eine Größe der Zielpopulation von 240–788 Patienten (s. Anmerkung).	

Anmerkung:

Die resultierende Größe der GKV-Zielpopulation von 240–896 (Abschnitt 3.2.4) sind in einer vergleichbaren Größenordnung wie die Angabe im G-BA-Beschluss zu Filsuvez[®] (270–860 Patienten, DEB und JEB) [49], obwohl ausschließlich DEB-Patienten von der Zielpopulation umfasst sind. Die herangezogene Datenquelle für die Obergrenze unterscheidet sich jedoch. Bei Verwendung der gleichen Datengrundlage in beiden Dossiers würde sich für B-VEC eine geringere Patientenzahl ergeben. Die Untergrenze basiert in beiden Berechnungen auf derselben Datenquelle (Fine et al. [39]), für die Obergrenze wurde bei der vorliegenden Auswertung mit Has et al. [3] hingegen eine aktuelle deutsche Quelle herangezogen. Die in dieser Quelle angegebene Prävalenzrate von 12,16/1.000.000 für DEB liegt höher als die Prävalenzrate von 10,7/1.000.000, die in der Arbeit von Petrof et al. [40] ermittelt wurde. Letztere Auswertung liegt den Angaben im Filsuvez[®]-Beschluss zugrunde. Unter Verwendung

derselben Datenquelle ergibt sich eine Spanne von 270–889 DEB-Patienten in Deutschland und entsprechend **240–788** DEB-Patienten in der GKV.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

In den nächsten 5 Jahren ist keine wesentliche Änderung der Inzidenz- und der Prävalenzrate zu erwarten. Da es sich bei der EB um einen angeborenen Gendefekt handelt, ist eine Änderung der Inzidenzrate in näherer Zukunft nicht anzunehmen. Eine wesentliche Änderung der Prävalenzrate wird für die kommenden 5 Jahre ebenfalls nicht angenommen. Bei gleichbleibender Inzidenzrate kann lediglich eine erhöhte oder erniedrigte Mortalität einen Einfluss auf die Prävalenz haben. Die Patienten der Zielpopulation (DEB-Patienten) sind eine heterogenes Patientenkollektiv mit unterschiedlichem Mortalitätsrisiko. Während Patienten mit DDEB in der Regel eine normale Lebenserwartung haben, ist das Risiko bereits in jungen Jahren z. B. an kutanen Plattenepithelkarzinomen zu versterben bei Patienten mit schwerer RDEB deutlich erhöht (Abschnitt 3.2.1.5). Durch die Behandlung mit B-VEC kann ein längerer Wundverschluss erreicht und das schnelle Wiederablösen der Epidermis verhindert werden. Dies reduziert auch das Risiko für Plattenepithelkarzinome und damit auch das Mortalitätsrisiko. Diese Effekte kommen erst einige Jahre nach B-VEC-Therapie zum Tragen, sie werden daher in der vorliegenden Schätzung nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-9: Inzidenz- und Prävalenzrate in den kommenden 5 Jahren (DEB)

Jahr	Inzidenzrate [pro 1.000.000 Lebendgeburten]	Prävalenzrate [pro 1.000.000 Personen]
2023	6,65–15,58	3,26–12,16
2024	6,65–15,58	3,26–12,16
2025	6,65–15,58	3,26–12,16
2026	6,65–15,58	3,26–12,16
2027	6,65–15,58	3,26–12,16
2028	6,65–15,58	3,26–12,16
2029	6,65–15,58	3,26–12,16
2030	6,65–15,58	3,26–12,16

Bei gleichbleibender Inzidenz- und Prävalenzrate ändert sich die Größe der Zielpopulation einer genetischen Erkrankung in Abhängigkeit von der Änderung der zugrunde gelegten Ausgangspopulation, in diesem Fall ist dies die deutsche Bevölkerung.

Tabelle 3-10: Bevölkerungsvorausberechnung (Datenbankabfrage am 20.11.2024, Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat), resultierende Größe der GKV-Zielpopulation^a

Jahr	Vorausberechneter Bevölkerungsstand	Größe der Zielpopulation
2023	84.475.500	244-910
2024	84.620.800	244-912
2025	84.756.900	245-913
2026	84.877.900	245-914
2027	84.977.400	245-916
2028	85.055.900	246-916
2029	85.113.900	246-917
2030	85.151.700	246-917

a: Unter Annahme gleichbleibender Prävalenzrate, sowie eines konstanten Anteils and GKV-Patienten in Deutschland von 88,6 %

Auf Basis der Datenbankabfrage im November 2024 liegen die zu dem Zeitpunkt publizierten Bevölkerungszahlen für das Jahr 2022 zugrunde. Davon ausgehend wird die Vorausberechnung vom Jahr 2023 bis 2030 vorgenommen. Der Vorausberechnung der Größe der Zielpopulation wurde die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes zugrunde gelegt. Das Statistische Bundesamt verwendet verschiedene Modelle, herangezogen wurde das Modell, in dem sowohl Geburten als auch Lebenserwartung und Wanderungssaldo einen moderaten Wert annehmen. Durch die Berechnung ändert sich die Größe der Zielpopulation nicht maßgeblich. Es wird nicht erwartet, dass der leichte Anstieg der berechneten Zielpopulation einen relevanten Einfluss auf die Anzahl der zu behandelnden Patienten haben wird (s. auch Abschnitt 3.3.6).

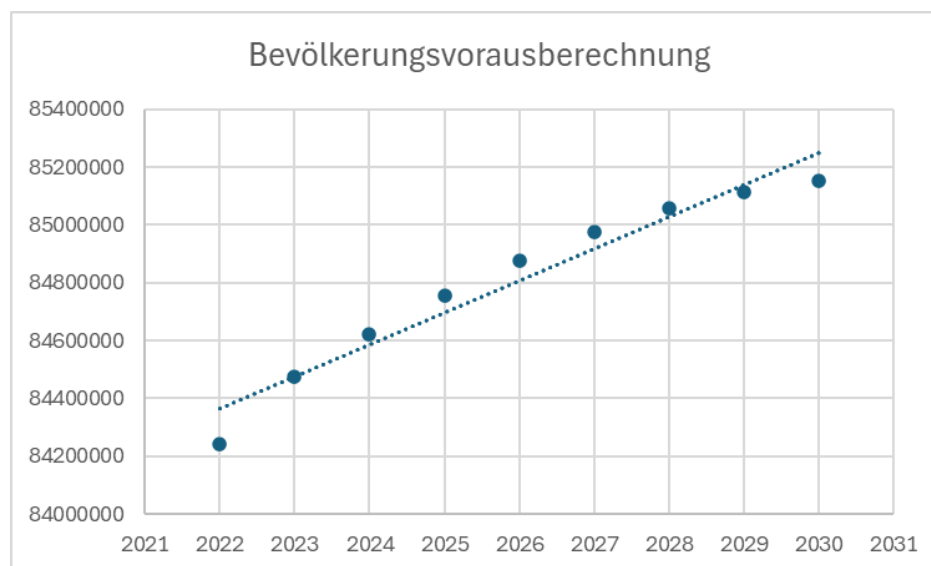


Abbildung 3-2: Graphische Darstellung der vorausberechneten Bevölkerungsentwicklung

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Beremagen geperpavec (Vyjuvek®)	Patienten mit DEB	Erheblich	240–896

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben in Tabelle 3-11 beziehen sich auf das zugelassene Anwendungsgebiet von B-VEC (DEB-Patienten) und den Zusatznutzen, der auf Basis der vorliegenden RCT abgeleitet wird (Modul 4). B-VEC führt zu einer Linderung schwerwiegender Symptome (Wundheilung), die verheilte Haut bleibt langanhaltend geschlossen und schwerwiegende Folgekomplikationen langfristig vermieden. Die Behandlung stellt damit einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der bisherigen supportiven Behandlung (BSC) dar. Dieser Zusatznutzen ergibt sich für alle Patienten der Zielpopulation (s. Modul 4). Die Größe dieser Zielpopulation wurde in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.4 mit 240–896 Patienten bestimmt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte

orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Eine systematische Literaturrecherche ist für den vorliegenden Dossierabschnitt optional und wurde nicht durchgeführt.

Um nach epidemiologischen Analysen für den deutschen Versorgungskontext zu suchen, wurde im Januar 2023 orientierend in Medline (über Pubmed) gesucht. Dafür wurden die Suchbegriffe „Epidermolysis bullosa“, „Epidemiology“ und „Germany“ verwendet. Über diese Suche wurde die Publikation von Has et al. 2023 als der erste Treffer erhalten. Die Recherche wurde am 22.11.2024 wiederholt und kein zusätzlich relevanter Treffer identifiziert. Die Autoren bestimmen Prävalenz und Inzidenz auf Basis von einer Stichprobe und unter Verwendung von mathematischen Modellen. Sie verweisen in der Publikation auf die damit verbundenen Limitationen und die Publikationen von Petrof et al. und Kristensen et al., die auf nationalen Gesundheitsregistern im Vereinigten Königreich und Dänemark basieren. Diese beiden Publikationen werden ebenfalls zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz herangezogen.

Ergänzend wurde die Publikation von Fine von 2016 herangezogen, da diese Auswertung regelhaft in Übersichtsarbeiten als Quelle für epidemiologische Kennzahlen der EB herangezogen wird.

Als öffentliche Quellen werden Angaben des Orphanet und des Bundesamtes für Soziale Sicherung zur Plausibilisierung der Schätzung verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Angelis A, Kanavos P, López-Bastida J, Linertová R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, et al. (2016): Social/economic costs and health-related quality of life in patients with epidermolysis bullosa in Europe. *Eur J Health Econ*; 17 Suppl 1(Suppl 1):31–42.
2. Denyer J, Pillay E, Clapham J (2017): Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. *Wounds International*. [Zugriff: 19.06.2025]. URL: <https://woundsinternational.com/wp-content/uploads/2023/02/79912622fffa0956d1619feb123f35ed.pdf>.
3. Has C, Hess M, Anemüller W, Blume-Peytavi U, Emmert S, Fölster-Holst R, et al. (2023): Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 37(2):402–10.
4. Martin K, Geuens S, Asche JK, Bodan R, Browne F, Downe A, et al. (2019): Psychosocial recommendations for the care of children and adults with epidermolysis bullosa and their family: evidence based guidelines. *Orphanet J Rare Dis*; 14(1):133.
5. 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.
6. 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.
7. Fine JD (2010): Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*; 5:12.
8. 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.
9. 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>.
10. Has C, Fischer J (2019): Epidermolysis bullosa hereditaria. *Medizinische Genetik*; (4):397–408.
11. 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>.
12. 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.
13. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling MC, Bruckner-Tuderman L, Diem A, et al. (2020): Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*; 183(4):614–27.
14. Diem A, Sailer B (2015): Dystrophe Epidermolysis Bullosa (DEB); DDEB. [Zugriff: 14.03.2025]. URL: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.eb-haus.org/fileadmin/user_upload/Media_Library/EB-

- [Handbuch/PDFs_Deutsch/DDEB.pdf&ved=2ahUKewifw4Pht4mMAxVnA9sEHZsTJhEQFnoECBUQAQ&usg=AOvVaw349fkNZ-mi-KKrhJCWCzzO](#).
15. Diem A, Sailer B (2015): Dystrophe Epidermolysis Bullosa (DEB); RDEB. [Zugriff: 14.03.2025]. URL: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.eb-haus.org/fileadmin/user_upload/Media_Library/EB-Handbuch/PDFs_Deutsch/RDEB.pdf&ved=2ahUKewjmrn-vYmMAxXWS_EDHXEMIa8QFnoECEkQAQ&usg=AOvVaw1ksQDXffe2a440onOuJFHc.
 16. Feinstein JA, Bruckner AL, Chastek B, Anderson A, Roman J (2022): Clinical characteristics, healthcare use, and annual costs among patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*; 17(1):367.
 17. 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.
 18. Bruckner AL, Losow M, Wisk J, Patel N, Reha A, Lagast H, et al. (2020): The challenges of living with and managing epidermolysis bullosa: insights from patients and caregivers. *Orphanet J Rare Dis*; 15(1):1.
 19. Eng VA, Solis DC, Gorell ES, Choi S, Nazarov J, Li S, et al. (2021): Patient-reported outcomes and quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A global cross-sectional survey. *J Am Acad Dermatol*; 85(5):1161–7.
 20. Kyaw BM, Järbrink K, Martinengo L, Car J, Harding K, Schmidtchen A (2018): Need for Improved Definition of "Chronic Wounds" in Clinical Studies. *Acta Derm Venereol*; 98(1):157–8.
 21. Mellerio JE, Kiritsi D, Marinkovich MP, Haro NR, Badger K, Arora M, et al. (2023): Mapping the burden of severe forms of epidermolysis bullosa - Implications for patient management. *JAAD Int*; 11:224–32.
 22. Reimer A, Hess M, Schwieger-Briel A, Kiritsi D, Schauer F, Schumann H, et al. (2020): Natural history of growth and anaemia in children with epidermolysis bullosa: a retrospective cohort study. *Br J Dermatol*; 182(6):1437–48.
 23. Montaudie H, Chiaverini C, Sbidian E, Charlesworth A, Lacour JP (2016): Inherited epidermolysis bullosa and squamous cell carcinoma: a systematic review of 117 cases. *Orphanet J Rare Dis*; 11(1):117.
 24. Marchili MR, Spina G, Roversi M, Mascolo C, Pentimalli E, Corbeddu M, et al. (2022): Epidermolysis Bullosa in children: the central role of the pediatrician. *Orphanet J Rare Dis*; 17(1):147.
 25. Baardman R, Yenamandra VK, Duipmans JC, Pasmooij AMG, Jonkman MF, van den Akker PC, et al. (2021): Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB Registry: EB more common than previously assumed? *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 35(4):995–1006.
 26. Kho YC, Rhodes LM, Robertson SJ, Su J, Varigos G, Robertson I, et al. (2010): Epidemiology of epidermolysis bullosa in the antipodes: the Australasian Epidermolysis Bullosa Registry with a focus on Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*; 146(6):635–40.
 27. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C (2008): Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J Pediatr*; 152(2):276–80.
 28. Mellerio JE, El Hachem M, Bellon N, Zambruno G, Buckova H, Autrata R, et al. (2020): Emergency management in epidermolysis bullosa: consensus clinical recommendations

- from the European reference network for rare skin diseases. *Orphanet J Rare Dis*; 15(1):142.
29. Condorelli AG, Dellambra E, Logli E, Zambruno G, Castiglia D (2019): Epidermolysis Bullosa-Associated Squamous Cell Carcinoma: From Pathogenesis to Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci*; 20(22):5707.
 30. Mellerio JE, Robertson SJ, Bernardis C, Diem A, Fine JD, George R, et al. (2016): Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa: best clinical practice guidelines. *Br J Dermatol*; 174(1):56–67.
 31. Guerra L, Odorisio T, Zambruno G, Castiglia D (2017): Stromal microenvironment in type VII collagen-deficient skin: The ground for squamous cell carcinoma development. *Matrix Biol*; 63:1–10.
 32. Atanasova VS, Russell RJ, Webster TG, Cao Q, Agarwal P, Lim YZ, et al. (2019): Thrombospondin-1 Is a Major Activator of TGF- β Signaling in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Fibroblasts. *J Invest Dermatol*; 139(7):1497–505.e5.
 33. Jeon IK, On HR, Kim SC (2016): Quality of Life and Economic Burden in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Ann Dermatol*; 28(1):6–14.
 34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Birkenrindenextrakt (D-862). [Zugriff: 26.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-876/2023-01-09_Wortprotokoll_Birkenrindenextrakt_D-862.pdf.
 35. 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.
 36. Weisman A, Chan JM, LaPointe C, Sjöholm K, Steinau K, Artus K, et al. (2021): Physiotherapy for epidermolysis bullosa: clinical practice guidelines. *Orphanet J Rare Dis*; 16(1):406.
 37. Elluru RG, Contreras JM, Albert DM (2013): Management of manifestations of epidermolysis bullosa. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*; 21(6):588–93.
 38. Box R, Bernardis C, Pleshkov A, Jessop N, Miller C, Skye J, et al. (2022): Hand surgery and hand therapy clinical practice guideline for epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*; (licence <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) 17(1):406.
 39. Fine JD (2016): Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol*; 152(11):1231–8.
 40. Petrof G, Papanikolaou M, Martinez AE, Mellerio JE, McGrath JA, Bardhan A, et al. (2022): The epidemiology of epidermolysis bullosa in England and Wales: data from the national epidermolysis bullosa database. *Br J Dermatol*; 186(5):843–8.
 41. Kristensen MH, Schmidt SAJ, Kibsgaard L, Mogensen M, Sommerlund M, Koppelhus U (2019): Validity of first-time diagnoses of congenital epidermolysis bullosa in the Danish National Patient Registry and the Danish Pathology Registry. *Clin Epidemiol*; 11:115–24.
 42. Orphanet (2021): Dystrophic epidermolysis bullosa. [Zugriff: 01.04.2025]. URL: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/303?name=DEB&mode=name>.
 43. Bundesamt für soziale Sicherung (BAS) (2023): Erläuterungen zur Festlegung von Risikogruppen, Zuordnungsalgorithmus, Regressionsverfahren und Berechnungsverfahren im Risikostrukturausgleich für das RSA-Ausgleichsjahr 2024. [Zugriff: 19.11.2024]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/>.

44. Bundesamt für soziale Sicherung (BAS) (2024): Grundlagenbescheid III/2024. [Zugriff: 19.11.2024]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/>.
45. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2024): Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2023. [Zugriff: 19.11.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf.
46. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024): Lebendgeborene nach Geschlecht. [Zugriff: 19.11.2024]. URL: www.destatis.de.
47. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2024): Bevölkerung nach Altersgruppen. [Zugriff: 19.11.2024]. URL: www.destatis.de.
48. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2023): Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2022. [Zugriff: 19.11.2024]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Birkenrindenextrakt (Wundbehandlung bei Epidermolysis bullosa (ab 6 Monaten)). [Zugriff: 22.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5878/2023-02-16_AM-RL-XII_Birkenrindenextrakt_D-862.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

Vorbemerkungen

B-VEC ist der erste zur Behandlung der dystrophen Epidermolysis bullosa (DEB) zugelassene Wirkstoff, der über eine rein supportive Behandlung hinausgeht. Diese supportive Behandlung von Patienten mit DEB verursacht mitunter hohe medizinische Kosten [1], die jedoch nicht valide quantifiziert werden können. Die entstehenden Kosten korrelieren dabei mit der Schwere der Symptomatik, die bei den Patienten sehr unterschiedlich ist. Bei Patienten mit sehr großflächigen, chronischen Wunden, können allein der Verbandwechsel und die Versorgung der Wunden zeitaufwändig und teuer für die Patienten sein [2]. Teilweise kostet Patienten (und ggf. die sie pflegenden Angehörigen) allein die Wundversorgung 4 Stunden jeden Tag (Abschnitt 3.2.1.7) [3, 4]. Weder der Verlust an produktiver Lebenszeit noch die Kosten für die Wundversorgungsmaterialien lassen sich als standardisierter Geldbetrag angeben.

Patienten mit schweren Formen der DEB sind auf lebenslange und intensive Betreuung angewiesen, wodurch zusätzlich hohe Kosten entstehen. In der Regel muss in diesen Fällen ein Elternteil die Berufstätigkeit aufgeben, um sich um ihr Kind mit DEB kümmern zu können [5].

Insgesamt umfassen die Kosten für „Best Supportive Care“ (BSC), was bei einer regulären Bewertung von B-VEC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt werden müsste (s. Abschnitt 3.1) sowohl hohe direkte medizinische Kosten (z. B. für Arzneimittel, Material wie Wundauflagen und Verbandmittel, diagnostische Tests, Arztbesuche, häusliche Krankenpflege, Hospitalisierungen und medizinischen Transport), direkte nicht medizinische Kosten (z. B. für Sozialdienste, häusliche Pflege, Transport und informelle Pflege) als auch indirekte Kosten (z. B. Verlust der Produktivität von Patienten und Angehörigen und Frühverrentung) [1]. Die Bandbreite der anfallenden Kosten führt nicht nur dazu, dass eine Quantifizierung derselben nicht möglich ist, zusätzlich führen Analysen zu Kosten, die sich auf einzelne Teilaspekte beziehen, zu einer regelhaften Unterschätzung.

Alle direkten Kosten sind Teil der Kosten von BSC, interindividuell je nach Ausprägung der Erkrankung und intraindividuell im Zeitverlauf sehr unterschiedlich und nicht quantifizierbar. Zusätzlich umfasst BSC auch die bestmögliche Behandlung von Komplikationen der DEB wie z. B. operative Trennung von verwachsenen Fingern und Zehen, Dilatation von Ösophagus-

strikturen oder die Behandlung von Plattenepithelkarzinomen (s. Abschnitt 3.2.1.7). Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung ist auch die Bandbreite an Maßnahmen, die zur Behandlung von Komplikationen notwendig werden, sehr groß.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Beremagen geperpavec (Vyjuvek®)	Patienten mit DEB	Einmal wöchentlich während der Behandlungsphase	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Beremagen geperpavec (Vyjuvek®)

Beremagen geperpavec (B-VEC; Vyjuvek®) ist eine virale Gentherapie, welche zur Behandlung von Patienten mit DEB indiziert ist. Gemäß Fachinformation wird B-VEC topisch auf behandlungsbedürftige Wunden appliziert [6]. Während der Behandlung offener Wunden erfolgt die Behandlung einmal pro Woche. Die wöchentliche Behandlung ist auf eine (altersabhängige) Maximaldosis beschränkt. Wenn die Wunden infolge der Behandlung geschlossen sind, wird die Behandlung beendet. Wenn keine offenen Wunden vorliegen, ist die Behandlung mit B-VEC nicht indiziert [6].

B-VEC wird in kleinen Tropfen mit einem Abstand von ca. 1 cm zueinander auf die offenen Wunden aufgetragen³. Die Behandlung der Wunden wird fortgesetzt bis sie geschlossen sind. Wenn es dann noch weitere offene Wunden gibt, können diese für die Behandlung mit B-VEC ausgewählt werden. Alternativ wird die Behandlung gestoppt und erst bei erneutem Auftreten behandlungsbedürftiger offener Wunden wieder begonnen.

Wie in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, umfasst die Zielpopulation von B-VEC ein heterogenes Patientenkollektiv. Patienten mit DEB weisen in unterschiedlichem Ausmaß offene Wunden auf und sind entsprechend unterschiedlich therapiebedürftig. Eine zusätzliche individuelle Komponente ergibt sich aus der Geschwindigkeit, mit der sich die Wunden durch die Behandlung mit B-VEC verschließen und der daraus resultierenden Behandlungsdauer bis zum Ende der Therapiephase. Da durch die B-VEC-Behandlung eine Heilung der Wunden erwartet

³ Der Vector dringt nicht durch geschlossene Haut, eine Behandlung erfolgt daher nur auf behandlungsbedürftigen offenen Wunden.

wird (vollständiger Wundverschluss), bedürfen die behandelten Wunden dann nicht unmittelbar einer weiteren Therapie, d. h. eine weitere Behandlung ist dann auch nicht indiziert. Eine Anwendung erfolgt gemäß Fachinformation nur dann und solange, wie offene Wunden vorliegen [6]. Aufgrund dieses insgesamt patientenindividuellen Behandlungsbedarfs sind keine standardisierten Angaben hinsichtlich der Anzahl an Behandlungen möglich. Die Anzahl der Behandlungen pro Jahr ist daher in Tabelle 3-12 als „patientenindividuell unterschiedlich“ angegeben.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (gegebenen- falls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenen- falls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Beremagen geperpavec (Vyjuvek®)	Patienten mit DEB	Patienten- individuell unterschiedlich	1 Durchstech- flasche Suspension + 1 Durchstech- flasche Gel	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Der Verbrauch von B-VEC ist patientenindividuell, der Verbrauch einer Flasche stellt für Patienten ≥ 3 Jahre die wöchentliche Höchstdosis dar. Wenn diese Menge für die zu behandelnde Wundfläche nicht ausreicht,				

werden die Wunden priorisiert und Wunden mit niedrigerer Priorität erst dann behandelt, wenn sich andere Wunden bereits verschlossen haben.

Patientengruppe, für die ein Verwurf von mehr als 20 % des Inhalts der in Verkehr gebrachten Packung zu erwarten ist: Für Patienten < 3 Jahre entspricht die maximale wöchentliche Höchstdosis 2×10^9 PFU und damit nur die Hälfte der Standarddosis. Eine spezielle Packung für Säuglinge und Kleinkinder bis zu einem Alter von 3 Jahren wird zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens von B-VEC nicht auf dem Markt verfügbar sein.

In der deutschen Bevölkerung entsprechen 2,7 % der Personen dieser Altersgruppe (Datenabfrage der Genesis-Online Datenbank des Statistischen Bundesamtes vom 28.05.2025: 2023 waren 2.222.340 von einer Gesamtbevölkerung von einer Gesamtbevölkerung von 83.456.045 in einem Alter von 0, 1 oder 2 Jahren [7]). Bei einer Gleichverteilung der Altersgruppen unter DEB-Patienten würde dies bei einer Größe der Zielpopulation von 240–896 Patienten 5–18 Patienten entsprechen. Unter der Annahme, dass aufgrund des Mortalitätsrisikos durch die Erkrankung DEB-Patienten ein eher jüngeres Patientenkollektiv sind, ist von einer etwas höheren Anzahl an Patienten < 3 Jahre auszugehen: ausgehend von 5–11 Neuerkrankungen pro Jahr (s. Abschnitt 3.2.3) gäbe es in Deutschland 15–33 Patienten im Alter von 0, 1 oder 2 Jahren und entsprechend 13–29 Patienten in der Zielpopulation.

PFU: Plaque Forming Units

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel: Beremagen geperpavec (Vyjuvek®)

B-VEC wird während der Behandlungsphase gemäß Fachinformation einmal wöchentlich auf die offenen Wunden appliziert [6]. Vor der Applikation muss B-VEC (1 ml Suspension) hierfür zunächst mit 1,5 ml eines wirkstofffreien Gels als Hilfsstoff verdünnt werden. Nach dem Mischen enthält eine Durchstechflasche des verdünnten applikationsfertigen B-VEC-Gels 5×10^9 Plaque Forming Units (PFU) in 2,5 ml Gel. Das extrahierbare Volumen beträgt 2,0 ml und entsprechend 4×10^9 PFU.

Die wöchentliche Maximaldosis beträgt 2×10^9 PFU (Verabreichungsvolumen 1 ml) für Kinder bis zu einem Alter von 3 Jahren und 4×10^9 PFU (Verabreichungsvolumen 2 ml) für Patienten mit einem Alter von 3 Jahren und älter. Der Verbrauch pro Patient pro Gabe beträgt demnach altersunabhängig eine Durchstechflasche Suspension und eine Durchstechflasche Gel.

Wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben, ist der individuelle Behandlungsbedarf von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Hieraus ergibt sich folglich auch ein patientenindividueller, nicht zu quantifizierender Jahresverbrauch.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die

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

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Beremagen geperpavec (Vyjuvek®)	Vyjuvek® 5 × 10 ⁹ PFU/ml Suspension und Gel zur Herstellung eines Gels 1 DSF (Suspension) + 1 DSF (Gel) PZN: 19787729, AVP: 30.301,80 €	28.572,78 € [1.727,25 € ^a ; 1,77 € ^b]
a: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V c: 1 ml Suspension werden mit 1,5 ml Gel zum applikationsfertigen Gel vermischt. Das applikationsfertige B-VEC-Gel enthält 2 ml entnehmbares Volumen mit 4×10 ⁹ PFU. AVP: Apothekenverkaufspreis; DSF: Durchstechflasche; PFU: Plaque Forming Units, PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Tabelle 3-14 bildet die Kosten pro Packung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Der Apothekenverkaufspreis (AVP, inklusive 19 % Mehrwertsteuer) des zu bewertenden Arzneimittels basiert auf den gegenüber der IFA GmbH gemeldeten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers und wird sowohl mit als auch ohne Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Beremagen geperpavec (Vyjuvek®)

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). Gemäß §§ 2 und 3 Arzneipreismittelverordnung entspricht dies einem Apothekenverkaufspreis des zu bewertenden Arzneimittels von 30.301,80 € pro Packung.

Für die Darstellung der Jahrestherapiekosten sind von dem Apothekenverkaufspreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte abzuziehen. Für die Kostendarstellung von B-VEC sind laut gesetzlicher Vorgabe in §§ 130 und 130a SGB V folgende Abschläge relevant:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel)

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Abschläge in Höhe von 1.727,25 € (Herstellerrabatt) und 1,77 € (Apothekenabschlag) fallen somit Kosten in Höhe von 28.572,78 € pro Packung für die GKV an.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Beremagen geperpavec (Vyjuvek®)	Patienten mit DEB	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In Tabelle 3-15 sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen. Hierbei sind gemäß Modulvorlage jedoch nur unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehende zusätzliche Kosten zu berücksichtigen.

Entsprechend den Angaben der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels sind für die Anwendung von B-VEC keine zusätzlichen GKV-Leistungen zu berücksichtigen [6].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen anzugeben	Entfällt

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

Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Beremagen geperpavec (Vyjuvek®)	Patienten mit DEB	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	Entfällt

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Beremagen geperpavec (Vyjuvek®)	Patienten mit DEB	Patienten-individuell unterschiedlich	Keine	Keine	Patienten-individuell unterschiedlich ^a
a: 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.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Versorgungssituation

B-VEC ist zur Behandlung von Patienten mit dystropher Epidermolysis bullosa (DEB) zugelassen (Zielpopulation, s. Abschnitt 3.2.1.2). Die Größe der Zielpopulation in der GKV (alle Patienten mit DEB, ≥ 6 Monate) wurde insgesamt auf 240–896 Patienten geschätzt (Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4). Die der Schätzung zugrunde liegenden Datenquellen sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet und lassen unterhalb einer wahrscheinlich überschätzten Obergrenze keine zuverlässige Schätzung der wahren Größe der Zielpopulation zu. Darüber hinaus ist allen Patienten im Anwendungsgebiet zwar ein Gendefekt im *COL7A1*-Gen und eine Fragilität der Haut gemeinsam, aufgrund verschiedener Mutationen und Unterschieden im Erbgang (dominant oder rezessiv) ist das Krankheitsbild jedoch sehr heterogen (Abschnitt 3.2.1.3). Dies bedeutet, dass das Anwendungsgebiet und die Zielpopulation nicht ausschließlich behandlungsbedürftige Patienten umfassen. Das Spektrum der Patienten, die grundsätzlich von der Zulassung abgedeckt sind, reicht von Patienten mit milderem Phänotyp, die ggf. nur lokal und bei schwerer Belastung Wunden aufweisen, bis zu Patienten am anderen Ende des Spektrums, d. h. mit schwerer generalisierter RDEB, die dauerhaft unter schwerwiegenden Symptomen leiden. Patienten, die akut keine offenen Wunden aufweisen, sind Teil der

Zielpopulation, kommen aber nicht für eine Behandlung mit B-VEC in Frage [6]. Aufgrund der Individualität bzw. Heterogenität der Erkrankung und ihrer Behandlung ist nicht nur die Größe der Zielpopulation als solche, sondern auch der Anteil der pro Jahr zu versorgenden Patienten nicht sinnvoll schätzbar. Zudem lässt sich nicht abschätzen, wie lange die Behandlungsphasen der Patienten innerhalb eines Jahres sind.

Therapieabbrüche und Kontraindikationen

B-VEC ist sehr gut verträglich. Die einzige Kontraindikation ist eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder dem Trärgel [6]. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sind in den zulassungsbegründenden Studien GEM-1 und GEM-3 nicht aufgetreten.

Eine Einschränkung der Anwendung aufgrund von Aspekten der Verträglichkeit ergibt sich somit aus der vorliegenden Datenlage nicht.

Patientenpräferenz

B-VEC ist eine sehr wirksame Therapie (s. Modul 4) und derzeit die einzige kausale Therapie für die Wundbehandlung bei DEB-Patienten. Die Krankheitslast ist bei Patienten mit relevantem Wundaufkommen sehr hoch, gleichwertige Therapiealternativen gibt es nicht. Dementsprechend wird von einer extrem hohen Patientenpräferenz für die Therapie ausgegangen. Zusätzlich ist B-VEC sehr gut verträglich. Dadurch, dass der Vektor nicht in einem signifikanten Ausmaß systemisch aufgenommen wird, werden auch keine relevanten systemischen Nebenwirkungen erwartet. Häufige (1 %-10 %) Unerwünschte Ereignisse, die in der pivotalen Studie GEM-3 aufgetreten sind, sind Husten, Rhinorrhoe, Pruritus, Erythem, Ausschlag und Schüttelfrost [6].

Tabelle 3-19: „Häufige“ unerwünschte Ereignisse (Angaben in der Fachinformation)

Systemorganklasse Preferred term	N=31
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten	Häufig
Rhinorrhoe	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Pruritus	Häufig
Erythem	Häufig
Ausschlag	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Schüttelfrost	Häufig

Diskussion des Versorgungsanteils

Der Faktor, durch den die Anzahl an Patienten, die erwartungsgemäß tatsächlich mit B-VEC behandelt werden, bestimmt wird, ist die Anzahl an Patienten, die entsprechend ihres Schweregrades der Erkrankung schwer heilende und rekurrende Wunden aufweisen. Es ist

davon auszugehen, dass der Anteil der behandlungsbedürftigen Patienten unter RDEB-Patienten deutlich höher ist als unter DDEB-Patienten. Eine Analyse von Eng et al. zur Lebensqualität von Patienten mit RDEB ergab, dass diese Patienten im Mittel 11 (± 10) rezidivierende und 3 (± 2) chronische Wunden aufwiesen [2, 8]. Die Aussagekraft dieser Analyse ist jedoch durch verschiedene Aspekte eingeschränkt, so wurden die Patienten teilweise durch Mundpropaganda auf die Studie hingewiesen, und die genaue Diagnose wurde von den Patienten selbst berichtet. Ob die in der Studie eingeschlossenen 85 Patienten mit RDEB repräsentativ für diese Patientenpopulation sind, ist daher unklar. Bei über der Hälfte (54 %) der Patienten war die Diagnose des RDEB-Subtyps unbekannt [8]. Auch die Daten einer weiteren Umfrage, die 2020 von Bruckner et al. publiziert wurde, sind mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht repräsentativ für die RDEB-Population insgesamt und basieren auf der Selbstausskunft von nur 19 RDEB-Patienten. In dieser Umfrage gab insgesamt ca. ein Drittel der EB-Patienten an, dass > 30 % ihrer Körperoberfläche mit Wunden bedeckt war, besonders hoch war der Anteil an Patienten mit RDEB (57,9 %) [4]. Wahrscheinlich wäre eine Übernahme dieses Anteils an Patienten mit einer solch hohen betroffenen Körperoberfläche überschätzt, belastbare Daten liegen jedoch nicht vor. Bei Patienten mit DDEB, die ebenfalls Teil der Zielpopulation von B-VEC sind, ist die erwartete Anzahl behandlungsbedürftiger Wunden von vornherein niedriger, verlässliche Daten zur Abschätzung der erwarteten Patientenzahl liegen Krystal auch für diese Patienten nicht vor.

DEB-Patienten mit offenen Wunden kommen prinzipiell für die Initiierung einer Behandlung mit B-VEC in Frage, eine Applikation auf verschlossene Haut entspricht nicht der Zulassung und ist auch nicht sinnvoll, da B-VEC nicht durch die intakte Hautbarriere aufgenommen wird. Bei der Wundbehandlung kann B-VEC durch das Ersetzen des defekten Gens zu einer normalen Wundheilung auch von chronischen Wunden führen. Die Bildung von neuer Epidermis unter Ausbildung von funktionsfähigen Ankerfibrillen verhindert zudem längerfristig das Wiederöffnen der Wunden, so dass auch die Anzahl rezidivierender Wunden reduziert werden kann. Durch die B-VEC-Behandlung verändert sich somit der Anteil an erwarteten behandlungsbedürftigen Patienten pro Jahr. Dieses Charakteristikum der Behandlung trägt zusätzlich zu der zum Zeitpunkt der Markteinführung grundsätzlich bestehenden Unsicherheit bei und führt zu einer Dynamik in der langfristig zu behandelnden Patientenzahl. Eine Abschätzung der Versorgungsanteile ist somit nicht möglich.

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

Auf Basis der aktuell vorliegenden Informationen lassen sich die erwarteten Versorgungsanteile nicht verlässlich schätzen. Änderungen für die in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Jahrestherapiekosten ergeben sich daraus nicht.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel beruhen auf dessen Fachinformation. Die Preisinformationen für B-VEC entsprechen den der IFA GmbH gemeldeten Daten des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Notwendigkeit zusätzlicher GKV-Leistungen für B-VEC wurde anhand der Fachinformation geprüft.

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) ergeben sich aus der Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Angelis A, Mellerio JE, Kanavos P (2022): Understanding the socioeconomic costs of dystrophic epidermolysis bullosa in Europe: a costing and health-related quality of life study. *Orphanet J Rare Dis*; 17(1):346.
2. 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.
3. Feinstein JA, Bruckner AL, Chastek B, Anderson A, Roman J (2022): Clinical characteristics, healthcare use, and annual costs among patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*; 17(1):367.
4. Bruckner AL, Losow M, Wisk J, Patel N, Reha A, Lagast H, et al. (2020): The challenges of living with and managing epidermolysis bullosa: insights from patients and caregivers. *Orphanet J Rare Dis*; 15(1):1.
5. Chogani F, Parvizi MM, Murrell DF, Handjani F (2021): Assessing the quality of life in the families of patients with epidermolysis bullosa: The mothers as main caregivers. *Int J Womens Dermatol*; 7(5Part B):721–6.
6. 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.
7. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2025): Altersgruppen in Deutschland (Stand 2023; Datenbankabfrage vom 28.05.2025). [Zugriff: 28.05.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online>.
8. Eng VA, Solis DC, Gorell ES, Choi S, Nazaroff J, Li S, et al. (2021): Patient-reported outcomes and quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A global cross-sectional survey. *J Am Acad Dermatol*; 85(5):1161–7.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Angaben sind der Fachinformation, bzw. der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [1].

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

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 über 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.

Die nachstehende Tabelle enthält Richtwerte zur Dosierung in Bezug auf die ungefähre Größe der Wunde bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Tabelle 3-20: Dosis nach Wundfläche

Wundfläche (cm ²)	Dosis (PFU) ^a	Volumen (ml)
< 20	$< 4 \times 10^8$	< 0,2
20 bis < 40	4×10^8 bis $< 8 \times 10^8$	0,2 bis < 0,4
40 bis < 60	8×10^8 bis $< 1,2 \times 10^9$	0,4 bis < 0,6
60 bis < 200	$1,2 \times 10^9$ bis $< 4 \times 10^9$	0,6 bis < 2
PFU = Plaque-bildende Einheiten (Plaque-Forming Units).		
a: Die Höchstdosis bei Kindern unter 3 Jahren beträgt 1 ml (2×10^9 PFU).		

Wird eine Dosis versäumt, sollte Vyjuvek® so bald wie möglich angewendet werden. Anschließend sollte die wöchentliche Anwendung fortgesetzt werden.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. vor der Anwendung des Arzneimittels

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.

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

Anwendung

Nur zur kutanen Anwendung auf Wunden.

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.

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.

Schritte zur Applikation

- **Schritt 1:** Die Spritze mit Vyjuvek® sollte vor der ersten Applikation vorgefüllt werden, indem der Stempel nach hinten gezogen und dann wieder nach vorne gedrückt wird, damit sich an der Spitze der Spritze ein kleiner Tropfen Vyjuvek® bildet.

- **Schritt 2:** Vyjuvek® sollte in kleinen Tröpfchen mit einem Abstand von etwa 1 cm voneinander (Breite einer Fingerspitze) auf die ausgewählte Wunde aufgetragen werden, wobei nur das Tröpfchen die Wunde berühren darf.

Nur das Gel sollte mit der Haut in Kontakt kommen. Die Spitze der Spritze sollte die Haut nicht berühren, um eine Kontamination des Gels in der Spritze zu verhindern.

- **Schritt 3:** Nach der Applikation von Vyjuvek® auf die Wunde sollte ein hydrophober Verband angebracht werden. Der Verband sollte etwas größer sein als die Wunde, kann aber von der Größe her je nach Präferenz des Patienten variieren.

Nachdem die Vyjuvek®-Tropfen mit dem hydrophoben Verband abgedeckt worden sind, bildet sich innerhalb der Wunde eine dünne, gleichmäßige Vyjuvek®-Schicht.

- **Schritt 4:** Der Standardverband sollte etwas größer sein als der hydrophobe Verband. Der Standardverband wird über dem hydrophoben Verband angebracht, um eine Verteilung des Gels auf andere Körperstellen oder die Übertragung des Gels bei engem Kontakt zu verhindern.

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.

Vyjuvek® sollte weiterhin wöchentlich appliziert werden, bis sich die Wunden geschlossen haben. Wenn sich bereits behandelte Wunden wieder öffnen, sollte Vyjuvek® erneut appliziert werden. Wenn keine Wunden vorhanden sind, sollte Vyjuvek® nicht appliziert werden.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Plattenepithelkarzinom

Vyjuvek® sollte nicht auf Wunden appliziert werden, bei denen es sich um ein Plattenepithelkarzinom handelt (bestätigte Diagnose oder Verdachtsdiagnose). Vyjuvek® kann bei Patienten, die ein SCC entwickeln, aber dennoch auf andere Wunden appliziert werden.

Übertragung eines Infektionserregers

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.

Langzeitnachbeobachtung

Die Patienten werden voraussichtlich an einer nicht-interventionellen, in mehreren Ländern durchgeführten Studie teilnehmen, um die Langzeitsicherheit von Beremagen geperpavec unter realen Bedingungen zu untersuchen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Vyjuvek® durchgeführt. Wechselwirkungen mit topischen Arzneimitteln wurden in klinischen Studien nicht untersucht. Es sollten keine anderen topischen Arzneimittel gleichzeitig mit Vyjuvek® appliziert werden.

Es liegen keine Daten vor, die darauf hindeuten, dass Vyjuvek® die Fähigkeit des Körpers, angemessen auf einen viralen Lebendimpfstoff zu reagieren, beeinträchtigen könnte.

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Faltschachteln

2 Jahre bei Lagerung im Gefrierschrank.

Nach dem Auftauen

Wenn kein Gefrierschrank zur Verfügung steht, kann/können die Faltschachtel(n) bis zu 1 Monat im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufbewahrt werden.

Nach Aufbewahrung im Kühlschrank sollte das Arzneimittel nicht wieder eingefroren werden.

Nach dem Mischen

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.

Zubereitung

Bei der Zubereitung von Vyjuvek® sind die in der Fachinformation beschriebenen Schritte zur Herstellung zu befolgen (s. dort [1]).

Jede Faltschachtel enthält eine Durchstechflasche mit Suspension (1 ml entnehmbares Volumen enthält 5×10^9 PFU) und eine Durchstechflasche mit Hilfsstoffgel (1,5 ml).

Die Konzentration des Arzneimittels beträgt nach dem Mischen 2×10^9 PFU/ml.

Transport

Einen verschließbaren Plastikbeutel mit Vyjuvek®-Spritzen in einen geeigneten isolierten Tertiärbehälter („Außenbehälter“) legen, um eine für den Transport geeignete Transporttemperatur von 2 °C bis 8 °C aufrechtzuerhalten und das Arzneimittel vor Licht zu schützen.

Der Außenbehälter muss für den Transport vollständig geschlossen sein.

Den Außenbehälter, der für den Transport von vorbereiteten Vyjuvek®-Spritzen bestimmt ist, erst am Ort der Anwendung öffnen.

Empfang und Aufbewahrung am Ort der Anwendung

Den Außenbehälter nach Entgegennahme an einem sicheren Ort bei Raumtemperatur aufbewahren, der sauber, für Kinder unzugänglich und frei von potenzieller Kontamination ist.

Der Außenbehälter darf nur von der für die Applikation verantwortlichen Person geöffnet werden.

Im Falle einer versehentlichen Exposition zu ergreifende Maßnahmen

Im Falle einer versehentlichen Exposition sind die vor Ort geltenden Richtlinien für den Umgang mit pharmazeutischen Abfällen zu befolgen.

Alle Flächen, die möglicherweise mit Beremagen geperpavec in Kontakt gekommen sind bzw. auf denen Spritzer oder verschüttete Mengen des Arzneimittels vorhanden sind, müssen gereinigt und mit einem viruziden Mittel wie 70 % Isopropylalkohol, 6 % Wasserstoffperoxid oder $< 0,4$ % Ammoniumchlorid desinfiziert werden.

Bei versehentlichem Kontakt mit dem Arzneimittel durch Spritzer in die Augen oder auf Schleimhäute mindestens 5 Minuten mit sauberem Wasser spülen.

Bei Exposition gegenüber intakter Haut oder bei Nadelstichverletzungen den betroffenen Bereich gründlich mit Seife und Wasser und/oder einem Desinfektionsmittel reinigen.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Beseitigung des Arzneimittels

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.

Verbände mit einem viruziden Mittel, wie 70 % Isopropylalkohol, 6 % Wasserstoffperoxid oder < 0,4 % Ammoniumchlorid, desinfizieren und die desinfizierten Verbände in einem separaten verschlossenen Plastikbeutel im Haushaltsabfall oder gemäß den vor Ort geltenden Anforderungen entsorgen.

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

Es wird nicht zwischen Patientengruppen mit ohne und therapeutische bedeutsamem Zusatznutzen unterschieden. Patienten mit relevantem Wundaufkommen haben einen erheblichen Zusatznutzen von der Behandlung mit B-VEC. Für Patienten mit Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Annex IIb)

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Andere Bedingungen und Anforderungen für die Zulassung (Annex IIC)

Periodic safety update reports (PSURs): Der Zulassungsinhaber soll den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb der ersten 6 Monate nach Zulassung einreichen.

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

Es wird nicht zwischen Patientengruppen mit ohne und therapeutische bedeutsamem Zusatznutzen unterschieden. Patienten mit relevantem Wundaufkommen haben einen erheblichen Zusatznutzen von der Behandlung mit B-VEC. Für Patienten mit Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde kein Annex IV erstellt.

Annex IID enthält die folgenden Zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung:

Vor der Einführung von Vyjuvek® muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) in jedem Mitgliedstaat mit der zuständigen nationalen Behörde den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, Abgabemodalitäten und anderer Aspekte des Programms, vereinbaren.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Vyjuvek® in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe (Apotheker, verordnende Ärzte und/oder Krankenpflegepersonal) sowie Patienten/Pflegepersonen, von denen erwartet wird, dass sie Vyjuvek® verordnen, anwenden oder dessen Anwendung beaufsichtigen, Zugang zu den folgenden Informationspaketen haben bzw. diese erhalten, in denen auf die wichtigen potenziellen Risiken von Vyjuvek® hingewiesen wird. Diese Pakete werden in die Landessprache übersetzt, um sicherzustellen, dass die vorgeschlagenen Risikominderungsmaßnahmen für alle Anwender verständlich sind.

Das Informationsmaterial für Angehörige der Gesundheitsberufe besteht aus

- Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe
- Video zur Zubereitung der Vyjuvek®-Dosis
- Video zur Applikation von Vyjuvek®

Das Informationsmaterial für Patienten/Betreuungspersonen besteht aus

- Leitfaden für Patienten und Pflegepersonen
- Video zur Applikation von Vyjuvek®

Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe

In der Anleitung wird Folgendes erläutert

Zubereitung und Applikation

- Schulung zur Zubereitung und Applikation von Vyjuvek[®], einschließlich eines QR-Codes mit Zugang zu einem Video zum Thema Zubereitung und Applikation.
- Möglichkeit zur Anforderung eines Demo-Kits durch medizinisches Fachpersonal, um die Schulung von medizinischem Fachpersonal, des Patienten oder der Pflegeperson zu erleichtern.

Lagerung und Transport

- Geeignete Aufbewahrungsbedingungen vor und nach dem Mischen von Vyjuvek[®] und der Handhabung des Arzneimittels
- Anforderungen an den Transport der vorbereiteten Spritzen zum Anwendungsort (einschließlich Temperaturüberwachung und Zeitrahmen)

Zielsetzungen der Anwendung und Beratung der Patienten/Pflegepersonen

- Der geeignete Dosierungs- und Behandlungsplan
- Ausführliche Informationen zum Verband für die behandelte Wunde
- Zu erwägende Schritte zur Verhinderung einer weiteren versehentlichen Exposition
- Zu ergreifende Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und im Notfall
- Angemessener Umgang mit biologischem Abfall
- Die Angehörigen der Gesundheitsberufe sollten den Leitfaden Patienten und Pflegepersonen zur Verfügung stellen und diesen mit ihnen besprechen.
- Angehörige der Gesundheitsberufe sollten den Patienten die Teilnahme an der Langzeitstudie PASS-01 empfehlen.

Häusliches Umfeld

Anforderungen an die Anwendung zu Hause, einschließlich Verfügbarkeit und zeitlich genauer Anwendung:

- Im Falle einer Anwendung zu Hause sollte der verschreibende Arzt einen Behandlungsplan erstellen, in dem die geeignete Dosis angegeben und die Priorität der als erstes zu behandelnden Wunden und der nachfolgend zu behandelnden Wunden festgelegt ist.
- Eignung des Patienten für die Applikation im häuslichen Umfeld durch eine medizinische Fachperson:
- Schulung von Angehörigen der Gesundheitsberufe, die das Arzneimittel im häuslichen Umfeld applizieren
- Aufklärung/Beratung von Patienten und Pflegepersonen über die Anwendung zu Hause sowie Besprechung und Bereitstellung des Leitfadens für Patienten und Pflegepersonen
- Eignung des Patienten für die häusliche Anwendung durch eine Pflegeperson oder den Patienten: Anforderung, dass mindestens eine Applikation von Vyjuvek[®] durch den Patienten/die Pflegeperson unter der Aufsicht einer medizinischen Fachperson in einem

medizinischen Umfeld stattfinden muss (oder so oft wie erforderlich, damit alle Schritte eingehalten werden)

Leitfaden für Patienten und Pflegepersonen

In der Anleitung wird Folgendes erläutert

- Schulungsvideo zur Applikation (QR-Code mit Zugang zum Applikationsvideo)
- Vorgehensweise zur Applikation von Vyjuvek®
- Zu erwägende Schritte zur Verhinderung einer versehentlichen Exposition
- Zu ergreifende Maßnahmen im Falle einer versehentlichen Exposition und im Notfall
- Ausführliche Informationen zum Verband für die behandelte Wunde, einschließlich Wechsel und Entsorgung des Wundverbands
- Angemessener Umgang mit biologischem Abfall
- Empfehlung der Teilnahme der Patienten an der Langzeitstudie PASS-01

Häusliches Umfeld

- Anforderungen an die Anwendung zu Hause, einschließlich Verfügbarkeit und zeitlich genauer Anwendung
- Anforderungen an den Transport der vorbereiteten Spritzen zum Anwendungsort (einschließlich Aufbewahrungsbedingungen und Zeitrahmen)
- Angemessene Aufbewahrungsbedingungen von Vyjuvek® und Handhabung des Arzneimittels
- Im Falle der häuslichen Anwendung durch eine Pflegeperson oder den Patienten selbst muss mindestens eine Applikation von Vyjuvek® vom Patienten/von der Pflegeperson unter der Aufsicht einer medizinischen Fachperson in einem medizinischen Umfeld durchgeführt werden (oder so oft wie erforderlich, damit alle Schritte eingehalten werden).
- Der verschreibende Arzt hat einen Behandlungsplan erstellt, in dem die geeignete Dosis angegeben und die Priorität der als erstes zu behandelnden Wunden und der nachfolgend zu behandelnden Wunden festgelegt ist.

Video zur Zubereitung der Vyjuvek®-Dosis

In dem Video wird Folgendes erläutert: Alle Schritte, die zum Mischen und zur Vorbereitung der Vyjuvek®-Spritzen für die Applikation erforderlich sind, einschließlich der Bedingungen für den Transport der vorbereiteten Spritzen bis hin zum Ort der Anwendung gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in der EU und der Packungsbeilage.

Video zur Applikation von Vyjuvek®

In dem Video wird Folgendes erläutert: Alle Schritte der Anwendung, einschließlich des Wundverbands und der Entsorgung des Abfalls, gemäß der Zusammenfassung der Merkmale

des Arzneimittels in der EU und der Packungsbeilage sowie den nationalen Richtlinien zu genetisch verändertem und biologischem Material.

Annex IID enthält folgende Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Nicht-interventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Zur weiteren Charakterisierung der Langzeitsicherheit von Vyjuvek® bei Patienten mit dystropher Epidermolysis bullosa mit Mutation(en) im Gen für die Alpha-1-Kette von Kollagen Typ VII (COL7A1), einschließlich Patienten im Alter von unter 6 Monaten, sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine prospektive, nicht-interventionelle Studie in mehreren Ländern bei mit Vyjuvek® behandelten Patienten unter realen klinischen Bedingungen durchführen und deren Ergebnisse vorlegen.	Abschlussbericht: 31. Dezember 2034

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

Es wird nicht zwischen Patientengruppen mit ohne und therapeutische bedeutsamem Zusatznutzen unterschieden. Patienten mit relevantem Wundaufkommen haben einen erheblichen Zusatznutzen von der Behandlung mit B-VEC. Für Patienten mit Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Exposition von medizinischem Fachpersonal und Pflegepersonal gegenüber Vyjuvek während der Zubereitung oder Verabreichung
	Versehentliche Exposition gegenüber Vyjuvek von medizinischen Fachpersonal, Pflegepersonal und nahen Angehörigen
	Medikationsfehler, im klinischen Umfeld oder zu Hause
Fehlende Information	Langzeitsicherheit
	Sicherheit bei Patienten < 6 Monate

Tabelle 3-22: Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsrisiko	Aktivitäten zur Risikominimierung
Exposition von medizinischem Fachpersonal und Pflegepersonal gegenüber Vyjuvek während der Zubereitung oder Verabreichung	Routinemäßige Risikokommunikation Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.6 and 6.6 • Abschnitt 4.2 beschreibt die Vorsichtsmaßnahmen, die vor einem Umgang oder der Applikation von Vyjuvek ergriffen werden sollen. • Weitere Detail in Bezug auf Vorsichtsmaßnahmen, Umgang und Entsorgung von Vyjuvek sind in Abschnitt 4.6 angegeben. • Abschnitt 6.6. liefert Details zur persönlichen Schutzausrüstung, die getragen werden sollte, sowie wie Maßnahmen, die bei einer versehentlichen Exposition ergriffen werden sollten, und zur Abfallentsorgung Produktinformation Abschnitte 2 and 6 enthalten Informationen zum Verhalten bei versehentlicher Exposition mit Vyjuvek. Der Umgang und die Behandlung mit B-VEC sollte von trainiertem medizinischen Fachpersonal/Patienten/Betreuern erfolgen.
Versehentliche Exposition gegenüber Vyjuvek von medizinischen Fachpersonal, Pflegepersonal und nahen Angehörigen	Routinemäßige Risikokommunikation Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.6 and 6.6 • Abschnitt 4.2 beschreibt die Vorsichtsmaßnahmen, die vor einem Umgang oder der Applikation von Vyjuvek ergriffen werden sollen. • Weitere Detail in Bezug auf Vorsichtsmaßnahmen, Umgang und Entsorgung von Vyjuvek sind in Abschnitt 4.6 angegeben. • Abschnitt 6.6. liefert Details zur persönlichen Schutzausrüstung, die getragen werden sollte, sowie wie Maßnahmen, die bei einer versehentlichen Exposition ergriffen werden sollten, und zur Abfallentsorgung Produktinformation Abschnitte 2 and 6 enthalten Informationen zum Verhalten bei versehentlicher Exposition mit Vyjuvek. Der Umgang und die Behandlung mit B-VEC sollte von trainiertem medizinischen Fachpersonal/Patienten/Betreuern erfolgen.

Medikationsfehler, im klinischen Umfeld oder zu Hause	Routinemäßige Risikokommunikation Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.6 • Dosierung und Art der Administration sind in Abschnitt 4.2 der Fachinformation angegeben. • Weitere Detail in Bezug auf Vorsichtsmaßnahmen, Umgang und Entsorgung von Vyjuvek sind in Abschnitt 4.6 angegeben. Produktinformation Abschnitte 3 und 5 • Abschnitt 3 beschreibt, wie Vyjuvek dem Patienten gegeben wird • Abschnitt 5 beschreibt, wie Vyjuvek gelagert wird Der Umgang und die Behandlung mit B-VEC sollte von trainiertem medizinischen Fachpersonal/Patienten/Betreuern erfolgen.
Langzeitsicherheit	Routinemäßige Risikokommunikation Fachinformation Abschnitt 4.4 • Empfehlungen für eine Langzeitbeobachtung finden sich in Abschnitt 4.4 der Fachinformation Produktinformation Abschnitt 2 • Die Erwartungen eines längeren Monitorings sind in Abschnitt 2 der Produktinformation beschrieben. Der Umgang und die Behandlung mit B-VEC sollte von trainiertem medizinischen Fachpersonal/Patienten/Betreuern erfolgen.
Sicherheit bei Patienten < 6 Monate	Routinemäßige Risikokommunikation Fachinformation Abschnitt 4.8 Da Vyjuvek in klinischen Studien nicht an Patienten < 6 Monate untersucht wurde, wird in Abschnitt 4.8 der Fachinformation die Empfehlung gegeben, bei diesen Patienten den Nutzen der Behandlung gegen die Risiken abzuwägen. Der Umgang und die Behandlung mit B-VEC sollte von trainiertem medizinischen Fachpersonal/Patienten/Betreuern erfolgen.

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

Es wird nicht zwischen Patientengruppen mit ohne und therapeutische bedeutsamem Zusatznutzen unterschieden. Patienten mit relevantem Wundaufkommen haben einen erheblichen Zusatznutzen von der Behandlung mit B-VEC. Für Patienten mit Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es liegen keine weiteren Anforderungen hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung vor.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben in Abschnitt 3.4 sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC [1]) sowie des Bewertungsberichts der europäischen Zulassungsbehörde (European Public Assessment Report, EPAR [2]) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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. European Medicines Agency (EMA) (2025): Vyjuvek, European Public Assessment Report (EPAR). [Zugriff: 28.05.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyjuvek-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
-	-	-	-

Gemäß Fachinformation muss die Behandlung mit B-VEC von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit DEB eingeleitet werden. Eine adäquate Wundversorgung und Betreuung von DEB-Patienten ist – unabhängig von der Behandlung mit B-VEC – Teil des Behandlungskonzeptes. Nach entsprechender Schulung ist es den Patienten/Betreuern auch möglich, B-VEC im häuslichen Setting selbst anzuwenden. Es ergeben sich aus der aktuell gültigen Fachinformation keine Leistungen, die an dieser Stelle zu berücksichtigen sind [1].

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der herangezogenen Fachinformation ist Juni 2025.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben

Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

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.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

In der folgenden Tabelle 3-24 sind alle Studien angegeben, die der Zulassungsbehörde (EMA) für die Zulassung von Vyjuvek® eingereicht wurden [1].

Tabelle 3-24: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienregisters/ der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufen den Studie n: Datum LPI/L PFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
1	GEM-1 NCT03536143	CTgov [2] EU-CTR [3] ICTRP [4]	Abgesc hlossen	-	Ja	[5]	12	0
2	GEM-3 NCT04491604	CTgov [6] ICTRP [7]	Abgesc hlossen	-	Ja	[8]	31	0
3	B-VEC-EX-02 NCT04917874	CTgov [9] ICTRP [10]	Abgesc hlossen	-	Nein	[11]	47 (24 aus GEM-3, 23 naive Patienten)	0
Gesamt							90 ^b	0
In Prozent (%)								0
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								
b: Inklusive Doppelzählungen, auf eine Differenzierung wird verzichtet, da der Anteil an deutschen Patienten in den relevanten Studien < 5 % beträgt.								

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. European Medicines Agency (EMA) (2025): Vyjuvek, European Public Assessment Report (EPAR). [Zugriff: 28.05.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyjuvek-epar-public-assessment-report_en.pdf.
2. Krystal Biotech (2018): Krystal Biotech, Inc. - CTgov: A Phase I/II Study of KB103, a Non-Integrating, Replication-Incompetent HSV Vector Expressing the Human Collagen VII Protein, for the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB) (NCT03536143). [Zugriff: 16.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03536143>
3. Krystal Biotech (2023): KB103-001 - EU-CTR: A Phase I/II Study of KB103, a Non-Integrating, Replication-Incompetent HSV Vector Expressing the Human Collagen VII Protein, for the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB) (2023-000283-62). [Zugriff: 16.04.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2023-000283-62
4. Krystal Biotech Inc. (2018): KB103-001 - ICTRP: A Phase I/II Study of KB103, a Non-Integrating, Replication-Incompetent HSV Vector Expressing the Human Collagen VII Protein, for the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB) (NCT03536143). Stand des Eintrags: 13 February 2023. [Zugriff: 16.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03536143>
5. Krystal Biotech (2022): SAS Auszug Patientenzahlen GEM-1.
6. Krystal Biotech (2020): Krystal Biotech, Inc. - CTgov: A Phase III Efficacy and Safety Study of Beremagene Geperpavec (B-VEC, Previously "KB103") for the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB) (NCT04491604). [Zugriff: 16.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04491604>
7. Krystal Biotech Inc. (2020): ICTRP: A Phase III Double Blinded, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Beremagene Geperpavec (B-VEC, Previously "KB103") for the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB) (NCT04491604). Stand des Eintrags: 15 August 2022. [Zugriff: 16.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04491604>
8. Krystal Biotech (2022): SAS Auszug Patientenzahlen GEM-3.
9. Krystal Biotech (2021): Krystal Biotech, Inc. - CTgov: Open Label Treatment of Beremagene Geperpavec (B-VEC) (NCT04917874). [Zugriff: 16.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04917874>
10. Krystal Biotech Inc. (2021): B-VEC-EX-02 - ICTRP: Open Label Treatment of Beremagene Geperpavec (B-VEC) (NCT04917874). Stand des Eintrags: 22 April 2024. [Zugriff: 16.04.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04917874>
11. Krystal Biotech (2023): SAS Auszug Patientenzahlen B-VEC-EX-02.