

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Beremagen geperpavec (Vyjuvek®)*

Krystal Biotech

## **Modul 4 A**

*Dystrophe Epidermolysis bullosa*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                 | Seite     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis .....</b>                                                                | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>                                                              | <b>10</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                               | <b>12</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen .....</b>                                               | <b>15</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....                                                | 16        |
| 4.2 Methodik .....                                                                              | 30        |
| 4.2.1 Fragestellung .....                                                                       | 30        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....                     | 32        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung .....                                                             | 36        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....                                         | 36        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....                                                | 37        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....                             | 38        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....                                               | 39        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....                                                      | 40        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....                                             | 41        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....                                                   | 42        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....            | 42        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....                                 | 43        |
| 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....                                                        | 44        |
| 4.2.5.2.2 Einstufung der Krankheitsschwere .....                                                | 44        |
| 4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte .....                                                    | 45        |
| 4.2.5.2.3.1 Beschreibung der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität .....         | 46        |
| 4.2.5.2.3.2 Zusammenfassung: Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte .....                | 57        |
| 4.2.5.2.4 Statistische Analysen .....                                                           | 58        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....                                                                      | 60        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....                                                              | 62        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....                                  | 62        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....                                                              | 65        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....                | 67        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 67        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....    | 67        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....                                        | 67        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....                              | 72        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....            | 75        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....                            | 76        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....              | 77        |

|             |                                                                                                                  |     |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3.1.2     | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT<br>mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 78  |
| 4.3.1.2.1   | Studiendesign und Studienpopulationen .....                                                                      | 78  |
| 4.3.1.2.2   | Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....                                                                      | 85  |
| 4.3.1.2.2.1 | Begründung der Einschätzung .....                                                                                | 86  |
| 4.3.1.2.2.2 | Kommentar zum Studiendesign .....                                                                                | 86  |
| 4.3.1.2.3   | Kurzinformation zu ergänzenden Informationen .....                                                               | 88  |
| 4.3.1.2.3.1 | Studie GEM-1 .....                                                                                               | 88  |
| 4.3.1.2.3.2 | B-VEC-EX-02 .....                                                                                                | 90  |
| 4.3.1.3     | Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....                                                       | 92  |
| 4.3.1.3.1   | Endpunkte – RCT .....                                                                                            | 93  |
| 4.3.1.3.1.1 | Gesamtmortalität – RCT .....                                                                                     | 96  |
| 4.3.1.3.1.2 | Vollständige Wundheilung – RCT .....                                                                             | 99  |
| 4.3.1.3.1.3 | Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS) – RCT .....                                                                 | 122 |
| 4.3.1.3.1.4 | Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R) – RCT .....                                                             | 127 |
| 4.3.1.3.1.5 | EQ-5D 5L VAS – RCT .....                                                                                         | 131 |
| 4.3.1.3.1.6 | Skindex-29, Symptome – RCT .....                                                                                 | 136 |
| 4.3.1.3.1.7 | Skindex-29, Emotion und Funktion – RCT .....                                                                     | 139 |
| 4.3.1.3.1.8 | Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten – RCT .....                                                                 | 144 |
| 4.3.1.3.1.9 | Spezifische unerwünschte Ereignisse – RCT .....                                                                  | 156 |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT .....                                                                                   | 161 |
| 4.3.1.3.2.1 | Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen .....                                                       | 162 |
| 4.3.1.3.2.2 | Ergebnisse der Subgruppenanalysen .....                                                                          | 163 |
| 4.3.1.3.2.3 | Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen .....                                                      | 171 |
| 4.3.1.4     | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....                                                                   | 171 |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen .....                                                                                         | 173 |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....                                       | 173 |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte<br>Vergleiche .....                                 | 173 |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....                                                       | 173 |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....                                                                      | 174 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                              | 174 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                          | 177 |
| 4.3.2.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..                                             | 177 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                  | 177 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....                        | 177 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                            | 178 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                                 | 179 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                 | 179 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende<br>Studien .....                                          | 180 |
| 4.3.2.2.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte<br>vergleichende Studien .....                          | 181 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen .....                                                                                     | 181 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....                                              | 181 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....                                                                | 182 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....                                                                     | 182 |

|                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                     |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.3.2.3.3.1                                                                                                                                            | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....                                                                                                       | 182        |
| 4.3.2.3.3.2                                                                                                                                            | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....                                                                                                   | 183        |
| 4.3.2.3.4                                                                                                                                              | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....                                                                                    | 183        |
| 4.4                                                                                                                                                    | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....                                                                          | 183        |
| 4.4.1                                                                                                                                                  | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....                                                                                                    | 183        |
| 4.4.2                                                                                                                                                  | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß.....                                                          | 185        |
| 4.4.2.1                                                                                                                                                | Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                        | 186        |
| 4.4.2.2                                                                                                                                                | Bewertung des Zusatznutzens.....                                                                                                                    | 192        |
| 4.4.3                                                                                                                                                  | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer<br>Zusatznutzen besteht .....                                                    | 198        |
| 4.5                                                                                                                                                    | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....                                                                          | 198        |
| 4.5.1                                                                                                                                                  | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....                                                                                               | 198        |
| 4.5.2                                                                                                                                                  | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und<br>weiterer Untersuchungen.....                                          | 198        |
| 4.5.3                                                                                                                                                  | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da<br>valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 199        |
| 4.5.4                                                                                                                                                  | Verwendung von Surrogatendpunkten .....                                                                                                             | 199        |
| 4.6                                                                                                                                                    | Referenzliste.....                                                                                                                                  | 200        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>                                                                          |                                                                                                                                                     | <b>209</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/<br/>Studienergebnisdatenbanken.....</b>                                                    |                                                                                                                                                     | <b>213</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente<br/>mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> |                                                                                                                                                     | <b>216</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in<br/>Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>            |                                                                                                                                                     | <b>218</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>                                                                                  |                                                                                                                                                     | <b>222</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>                                                                     |                                                                                                                                                     | <b>231</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                           | <b>Seite</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 4-1: Kriterium zum Ein- und Ausschluss von Studien.....                                                                                                           | 17           |
| Tabelle 4-2: Ergebnisse der Studie GEM-3 .....                                                                                                                            | 18           |
| Tabelle 4-3: Studienergebnisse und resultierender Zusatznutzen .....                                                                                                      | 24           |
| Tabelle 4-4: Kriterium zum Ein- und Ausschluss von Studien.....                                                                                                           | 36           |
| Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC... 46                                                                                 | 46           |
| Tabelle 4-6: Schweregraddefinitionen, CSR vs. CTCAE (Originalfassung: Englisch) [14, 79].....                                                                             | 56           |
| Tabelle 4-7: Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte, GEM-3 .....                                                                                                   | 57           |
| Tabelle 4-8: Definition der ITT- und der Safety-Population .....                                                                                                          | 58           |
| Tabelle 4-9: Vierfeldertafel zur Wundheilung .....                                                                                                                        | 59           |
| Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                         | 68           |
| Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....             | 69           |
| Tabelle 4-12: Übersicht über die individuelle Dosierung der Studienmedikation in GEM-1 .                                                                                  | 70           |
| Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 71           |
| Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....     | 75           |
| Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                               | 76           |
| Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                  | 77           |
| Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                              | 79           |
| Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                         | 80           |
| Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                    | 80           |
| Tabelle 4-20: Analysepopulationen in der Studie GEM-3 .....                                                                                                               | 81           |
| Tabelle 4-21: Dosierung pro Wunde in Abhängigkeit von der Größe der Wunde <sup>a</sup> .....                                                                              | 83           |
| Tabelle 4-22: Maximale wöchentliche Dosierung abhängig vom Alter des Patienten .....                                                                                      | 84           |
| Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                        | 86           |
| Tabelle 4-24: Baseline-Charakteristika der Patienten in der Studie GEM-1 .....                                                                                            | 88           |

|                                                                                                                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-25: Wissenschaftliche Fragestellung/Studienziele der Studien GEM-1 .....                                                                                                                                     | 89  |
| Tabelle 4-26: Baseline-Charakteristika der Patienten in der Studie B-VEC-EX-02 .....                                                                                                                                   | 90  |
| Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                               | 92  |
| Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“ .....                                                                                                                                                         | 96  |
| Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials <sup>a</sup> für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                  | 96  |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                       | 97  |
| Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Vollständige Wundheilung“ .....                                                                                                                                                 | 99  |
| Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials <sup>a</sup> für „Vollständige Wundheilung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                         | 100 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 6“, ITT-Population, multiple Imputation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                              | 101 |
| Tabelle 4-34: Übersicht über Sensitivitätsanalysen der vollständigen Wundheilung zu Monat 6 (Woche 22 & 24 oder Woche 24 & 26), die im SAP prädefiniert und im CSR dargestellt sind.....                               | 102 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 6“, mITT-Population, beobachtete Werte (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..                                           | 103 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 6“, ITT-Population, LOCF-Analyse (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                              | 104 |
| Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 6“, ITT-Population, Multiple Imputation, konditionelle logistische Regression (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 105 |
| Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, ITT-Population, multiple Imputation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                              | 105 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, Ergebnisse der Studie GEM-1 .....                                                                                                                  | 107 |
| Tabelle 4-40: Übersicht über Sensitivitätsanalysen der vollständigen Wundheilung zu Monat 3, die im SAP prädefiniert und im CSR dargestellt sind .....                                                                 | 107 |
| Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, mITT-Population, beobachtete Werte (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..                                           | 108 |
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, ITT-Population mit beobachteten Werten (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                     | 109 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, ITT-Population, LOCF-Analyse (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                              | 110 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, ITT-Population, Multiple Imputation, konditionelle logistische Regression (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 110 |

|                                                                                                                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Langanhaltende Wundheilung (Monat 3 und Monat 6)“, ITT-Population, multiple Imputation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                  | 111 |
| Tabelle 4-46: Übersicht über Sensitivitätsanalysen der langanhaltenden Wundheilung (Monat 3 und 6), die im SAP prädefiniert und im CSR dargestellt sind.....                                            | 112 |
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Langanhaltende Wundheilung (Monat 3 und Monat 6)“, ITT-Population, beobachtete Werte (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....             | 112 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Langanhaltende Wundheilung (Monat 3 und Monat 6)“, beobachtete Werte, Sensitivitätsanalysen (verschiedene Populationen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 113 |
| Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Langanhaltende Wundheilung (Monat 3 und Monat 6)“, ITT-Population, LOCF-Analyse (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                   | 113 |
| Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung“, ITT-Population, multiple Imputation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse zu Monat 6, Monat 3 sowie Monat 3 und 6) .....     | 114 |
| Tabelle 4-51: Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss und Dauer des Wundverschlusses (Ergebnisse der Studie GEM-1) .....                                                                              | 118 |
| Tabelle 4-52: Vollständig verschlossene Wunden (primäre Wunden der Studie GEM-3, behandelt mit B-VEC in der Studie B-VEC-EX-02) .....                                                                   | 118 |
| Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ .....                                                                                                                      | 122 |
| Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials <sup>a</sup> für „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                              | 122 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, beobachtete Werte.....                                                                 | 123 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ zu Woche 22, 24 und 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung gegenüber Baseline, Gruppenunterschied.....         | 124 |
| Tabelle 4-57: Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS), Rücklaufquoten.....                                                                                                                                 | 125 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ zu Woche 22, 24 und 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MMRM-Modell.....                                                | 125 |
| Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)“ ..                                                                                                                     | 127 |
| Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials <sup>a</sup> für „Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                           | 127 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, beobachtete Werte .....                                                            | 128 |
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)“ zu Woche 22, 24 und 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung gegenüber Baseline .....                        | 129 |
| Tabelle 4-63: „Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)“, Rücklaufquoten .....                                                                                                                          | 130 |
| Tabelle 4-64: Operationalisierung von „EQ-5D VAS“ .....                                                                                                                                                 | 131 |

|                                                                                                                                                            |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials <sup>a</sup> für „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                            | 131 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse für „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert .....                        | 132 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse für „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Patienten mit Verbesserung/Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte..... | 133 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse für „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Patienten mit Verbesserung/Verschlechterung .....                    | 133 |
| Tabelle 4-69: „EQ-5D VAS“, Rücklaufquoten.....                                                                                                             | 133 |
| Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Skindex-29, Symptome“ .....                                                                                         | 136 |
| Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials <sup>a</sup> für „Skindex-29, Symptome“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                 | 136 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für Skindex-29, Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, gepaarte beobachtete Werte .....                            | 137 |
| Tabelle 4-73: Skindex-29, Rücklaufquoten .....                                                                                                             | 138 |
| Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Skindex-29, Emotion und Funktion“ .....                                                                             | 139 |
| Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials <sup>a</sup> für „Skindex-29, Emotion und Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....     | 139 |
| Tabelle 4-76: Ergebnisse für Skindex-29, Emotion und Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, gepaarte beobachtete Werte.....                 | 140 |
| Tabelle 4-77: Ergebnisse für Skindex-29, Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, gepaarte beobachtete Werte .....                         | 142 |
| Tabelle 4-78: Skindex-29, Rücklaufquoten .....                                                                                                             | 142 |
| Tabelle 4-79: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten“ .....                                                                         | 144 |
| Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials <sup>a</sup> für „Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 145 |
| Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Übersicht.....                            | 146 |
| Tabelle 4-82: Unerwünschte Ereignisse, die von mehr als einem Patienten berichtet worden sind .....                                                        | 146 |
| Tabelle 4-83: Unerwünschte Ereignisse in der Studie GEM-3, alle Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) .....                 | 147 |
| Tabelle 4-84: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie GEM-3 nach SOC und PT .....                                                       | 149 |
| Tabelle 4-85: Vector Shedding Analyse im Phase-1-Teil der Studie GEM-1 .....                                                                               | 150 |
| Tabelle 4-86: Vector Shedding Analyse im Phase-2-Teil der Studie GEM-1 .....                                                                               | 150 |
| Tabelle 4-87: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten“ aus der Studie GEM-1, Gesamtraten .....                                                | 151 |
| Tabelle 4-88: Unerwünschte Ereignisse in der Studie GEM-1, alle Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) .....                 | 152 |

|                                                                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten“ aus der Studie B-VEC-EX-02, Gesamtraten.....                                                       | 154 |
| Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten beobachtet wurden“ aus der Studie B-VEC-EX-02 .....                        | 154 |
| Tabelle 4-91: Operationalisierung von „Spezifische unerwünschte Ereignisse“ .....                                                                                      | 156 |
| Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Spezifische unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                           | 156 |
| Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Plattenepithelkarzinome“ .....                                                                                                           | 159 |
| Tabelle 4-94 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen .....                                                                                                        | 162 |
| Tabelle 4-95: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GEM-3.....                                                                         | 163 |
| Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 6“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Altersgruppe, posthoc-Analysen ..... | 165 |
| Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 6“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Geschlecht, posthoc-Analysen .....   | 165 |
| Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 6“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Abstammung, posthoc-Analysen .....   | 166 |
| Tabelle 4-99: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Altersgruppe, posthoc-Analysen ..... | 166 |
| Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Geschlecht, posthoc-Analysen .....  | 167 |
| Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Abstammung, posthoc-Analysen .....  | 167 |
| Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Langanhaltende Wundheilung“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Altersgruppe, posthoc-Analysen .....         | 168 |
| Tabelle 4-103: Ergebnisse für „Langanhaltende Wundheilung“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Geschlecht, posthoc-Analysen .....           | 168 |
| Tabelle 4-104: Ergebnisse für „Langanhaltende Wundheilung“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Abstammung, posthoc-Analysen.....            | 169 |
| Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ zu Woche 22, 24 und 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MMRM-Modell, Alter.....       | 169 |
| Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ zu Woche 22, 24 und 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MMRM-Modell, Geschlecht ...   | 170 |
| Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ zu Woche 22, 24 und 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MMRM-Modell, Abstammung       | 171 |
| Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....                                                                         | 174 |
| Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                                    | 174 |
| Tabelle 4-110: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....                                                                                                             | 175 |

|                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....                               | 175 |
| Tabelle 4-112: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....                                                        | 176 |
| Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....                         | 178 |
| Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                             | 179 |
| Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....                                                                               | 179 |
| Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                    | 180 |
| Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..                                                    | 182 |
| Tabelle 4-118: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....                                                       | 182 |
| Tabelle 4-119: Ergebnisse der Studie GEM-3 .....                                                                                          | 186 |
| Tabelle 4-120: Studienergebnisse und resultierender Zusatznutzen .....                                                                    | 192 |
| Tabelle 4-121: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 198 |
| Tabelle 4-122: Recherchestrategie für die Suche in EMBASE .....                                                                           | 210 |
| Tabelle 4-123: Recherchestrategie für die Suche in Medline .....                                                                          | 211 |
| Tabelle 4-124: Recherchestrategie für die Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials .....                                   | 211 |
| Tabelle 4-125: Recherchestrategie für die Suche in Clinicaltrials.gov .....                                                               | 213 |
| Tabelle 4-126: Recherchestrategie für die Suche im EU-CTR.....                                                                            | 213 |
| Tabelle 4-127: Recherchestrategie für die Suche in CTIS .....                                                                             | 214 |
| Tabelle 4-128: Recherchestrategie für die Suche über das ICTRP .....                                                                      | 214 |
| Tabelle 4-129: Ein- und Ausschluss von Studien; Suche über Clinicaltrials.gov.....                                                        | 218 |
| Tabelle 4-130: Ein- und Ausschluss von Studien; Suche im EU-CTR.....                                                                      | 220 |
| Tabelle 4-131: Ein- und Ausschluss von Studien; Suche über das ICTRP.....                                                                 | 220 |
| Tabelle 4-132: Ein- und Ausschluss von Studien; Suche über CTIS.....                                                                      | 221 |
| Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GEM-3 .....                                                                | 223 |
| Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GEM-3 .....                                   | 232 |

**Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Seite</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Abbildung 4-1: Ergebnisse zur vollständigen Wundheilung (primärer und wesentlicher sekundärer Endpunkt) .....                                                                                                                                                             | 22           |
| Abbildung 4-2: Veränderung der Wundfläche in der Phase-I/II-Studie GEM-1 [36] .....                                                                                                                                                                                       | 49           |
| Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                         | 73           |
| Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche (07.07.2025) – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit B-VEC .....                                                                                                                      | 74           |
| Abbildung 4-5: Design der Studie GEM-3 .....                                                                                                                                                                                                                              | 83           |
| Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....                                                                                                                                                   | 98           |
| Abbildung 4-7: Ergebnisse zur vollständigen Wundheilung (primärer und wesentlicher sekundärer Endpunkt) .....                                                                                                                                                             | 115          |
| Abbildung 4-8: Nachweis von Ankerfibrillen (NC1 und NC2 stellen zwei nicht-kollagenöse Teilstrukturen der Ankerfibrillen dar) in einem Patienten nach 13 Wochen Behandlung mit B-VEC .....                                                                                | 115          |
| Abbildung 4-9: Nachweis von Ankerfibrillen in einem Patienten nach 13 Wochen Behandlung mit B-VEC, elektronenmikroskopisches Bild, sowohl Kollagen VII als auch reife Ankerfibrillen sind sichtbar .....                                                                  | 116          |
| Abbildung 4-10: Nachweis von NC1 und NC2 in den Proben von zwei Patienten jeweils zu Zeitpunkt Tag 0 (D0, kein Protein sichtbar) und nach 15 Tagen (D-15, NC-1 und NC-2). Für einen Patienten ist auch an Tag 97 (D97) noch Protein an der Basalmembran detektierbar..... | 117          |
| Abbildung 4-11: Wundfläche am Rücken des Patienten 1 zur Baseline der GEM-3-Studie, zum Ende der Phase-III-Studie und am Ende der Studie B-VEC-EX-02 .....                                                                                                                | 119          |
| Abbildung 4-12: Wundfläche am Rücken des Patienten 2 zur Baseline der GEM-1-Studie, Zur Baseline von GEM-3, zum Ende der Phase-III-Studien und am Ende der Studie B-VEC-EX-02 .....                                                                                       | 120          |
| Abbildung 4-13: Wundfläche am Rücken des Patienten 3 zur Baseline (links) und am Ende der Studie (rechts) am oberen Teil des Rückens (obere Reihe), sowie am unteren Teil des Rückens (untere Reihe) .....                                                                | 121          |
| Abbildung 4-14: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....                                                                                                                                                  | 121          |
| Abbildung 4-15: Graphische Darstellung der Veränderung des Schmerzes (VAS) im Verlauf der Studie .....                                                                                                                                                                    | 123          |
| Abbildung 4-16: Graphische Darstellung der Veränderung des prozeduralen Schmerzes (VAS) im Verlauf der Studie .....                                                                                                                                                       | 124          |
| Abbildung 4-17: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....                                                                                                                                                  | 126          |

|                                                                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-18: Graphische Darstellung der Veränderung des FLACC-R-Scores in den Wochen 22, 24 und 26 im Vergleich zum Baseline-Wert (Verlauf)..... | 129 |
| Abbildung 4-19: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....                            | 130 |
| Abbildung 4-20: EQ-5D-5L-Ergebnisse über den Verlauf der Studie B-VEC-EX-02.....                                                                    | 134 |
| Abbildung 4-21: EQ-5D-5L-Ergebnisse über den Verlauf der Studie.....                                                                                | 135 |
| Abbildung 4-22: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....                            | 135 |
| Abbildung 4-23: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....                            | 138 |
| Abbildung 4-24: Graphische Darstellung der mittleren Werte für die Domänen Emotion, Funktion und Symptome .....                                     | 141 |
| Abbildung 4-25: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....                            | 142 |
| Abbildung 4-26: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....                            | 155 |
| Abbildung 4-27: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....                            | 160 |
| Abbildung 4-28: Ergebnisse zur vollständigen Wundheilung (primärer und wesentlicher sekundärer Endpunkt) .....                                      | 190 |
| Abbildung 4-29: Patientenfluss in der Studie GEM-3 .....                                                                                            | 230 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                          |
|------------------|-----------------------------------------------------------|
| AChR             | Acetylcholin-Rezeptor                                     |
| AMIce, AMIS      | Arzneimittel-Informationssystem                           |
| BfArM            | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte       |
| BMZ              | <i>basal membrane zone</i>                                |
| BSC              | <i>Best Supportive Care</i>                               |
| B-VEC            | Beremagen geperpavec                                      |
| COL7             | Kollagen VII                                              |
| <i>COL7A1</i>    | Gen, das für Kollagen VII kodiert                         |
| CONSORT          | <i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>         |
| CRF              | <i>Case Report Form</i>                                   |
| CTCAE            | <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>     |
| CTgov            | Studienregister “Clinicaltrials.gov”                      |
| CTIS             | <i>Clinical Trials Information System</i>                 |
| DDEB             | Dominante dystrophe Epidermolysis bullosa                 |
| DEB              | Dystrophe Epidermolysis bullosa                           |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation         |
| DNA              | Desoxyribonukleinsäure ( <i>desoxyribonucleic acid</i> )  |
| EB               | Epidermolysis bullosa                                     |
| EG               | Europäische Gemeinschaft                                  |
| EMA              | <i>European Medicines Agency</i>                          |
| EU               | Europäische Union                                         |
| EU CTR           | <i>EU Clinical Trials Register</i>                        |
| FDA              | <i>Food and Drug Administration</i>                       |
| FLACC-R          | <i>Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (revised)</i> |
| GCP              | <i>Good Clinical Practice</i>                             |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                               |
| HSV              | Herpes simplex Virus                                      |
| ICTRP            | <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>    |
| IEM              | Immunelektronenmikroskopie                                |
| IF               | Immunfluoreszenz                                          |

|        |                                                                             |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------|
| IGA    | <i>Investigator's Global Assessment</i>                                     |
| IQWiG  | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen            |
| IRB    | <i>Institutional review board</i>                                           |
| ITT    | <i>Intention to treat</i>                                                   |
| LOCF   | <i>Last Observation Carried Forward</i>                                     |
| LOD    | <i>Limit of Detection</i>                                                   |
| MedDRA | <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>                         |
| MI     | Multiple Imputation                                                         |
| MMRM   | <i>Mixed Model Repeated Measures</i>                                        |
| MTC    | <i>Mixed Treatment Comparison</i>                                           |
| OR     | Odds Ratio                                                                  |
| PFU    | <i>Plaque-forming units</i>                                                 |
| PGIC   | <i>Patient Global Impression of Change</i>                                  |
| PP     | <i>Per protocol</i>                                                         |
| PRO    | <i>Patient Reported Outcomes</i>                                            |
| PT     | <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA                                          |
| RCT    | Randomisierte kontrollierte Studie ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )   |
| RD     | Risikodifferenz                                                             |
| RDEB   | Rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa                                   |
| RR     | Relatives Risiko                                                            |
| SAP    | Statistischer Analyseplan ( <i>statistical analysis plan</i> )              |
| SCC    | <i>Squamous cell carcinoma</i> (Plattenepithelkarzinom)                     |
| SD     | Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> )                            |
| SF-36  | <i>Short Form 36</i>                                                        |
| SGB    | Sozialgesetzbuch                                                            |
| SMQs   | <i>Standardised MedDRA Queries</i>                                          |
| SOC    | <i>System Organ Class</i> nach MedDRA                                       |
| STE    | <i>Surrogate Threshold Effect</i>                                           |
| STROBE | <i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i> |
| SUE    | Schwerwiegende(s) UE                                                        |
| TREND  | <i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs</i>     |
| UE     | Unerwünschte(s) Ereignis(se)                                                |

|     |                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------|
| VAS | Visuelle Analogskala ( <i>Visual Analogue Scale</i> ) |
| WHO | <i>World Health Organization</i>                      |

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

B-VEC ist seit April 2025 zur Behandlung von Patienten<sup>1</sup> mit dystropher Epidermolysis bullosa (DEB) zugelassen. B-VEC (Vyjuvek®) wird von Krystal Biotech (im Folgenden „Krystal“) in Deutschland in den Verkehr gebracht. Bis zur Zulassung von B-VEC gab es für DEB-Patienten keine zugelassenen Therapien, die an der Krankheitsursache ansetzen und dadurch zu einer langanhaltenden Wundheilung führen [1]. Die Krankheitsursache ist das Fehlen von funktionellem Kollagen VII (COL7), welches in gesunden Personen für die Verankerung der Epidermis in der Dermis verantwortlich ist (s. Modul 3.2). B-VEC ist einzigartig in seinem Ansatz, das fehlende oder defekte Gen (*COL7A1*) über eine topische Applikation auf offene Wunden zu ersetzen. B-VEC kann so auf einem einfachen und schmerzfreien Weg Patienten, die an DEB leiden, effektiv behandeln.

##### Fragestellung

Die wissenschaftliche, klinische Fragestellung, die den Auswertungen im vorliegenden Dossier zugrunde liegt, ist die Frage nach dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Beremagen geperpavec (B-VEC) bei der Behandlung von Patienten mit dystropher Epidermolysis bullosa (DEB).

Vyjuvek® wurde als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan Drug“) zugelassen. Der Orphan-Drug-Status wurde am 16. April 2018 erteilt und mit der Zulassung bestätigt [2]. Nach § 35a SGB V, Satz 11 gilt der Zusatznutzen für Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt.

##### Datenquellen

Im Rahmen der Nutzenbewertung, deren Grundlage das vorliegende Dossier ist, werden Ausmaß und Aussagesicherheit dieses Zusatznutzens bestimmt. Maßgeblich dafür sind die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie GEM-3. Bei der Studie GEM-3 handelt es sich um eine Studie für die Krystal Sponsor war, als Datenquellen liegen daher die vollständigen Studiendokumente (Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan sowie der Studienbericht inklusive Appendices) vor. Soweit sinnvoll, werden Daten aus der Phase-1/2-Studie GEM-1 und der nicht randomisierten Verlängerungsstudie B-VEC-EX-02 ergänzend dargestellt.

Zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde eine systematische Recherche sowohl in den bibliografischen Datenbanken EMBASE, Medline und dem Cochrane Register

---

<sup>1</sup> Anmerkung: Im vorliegenden Dossier wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit keine Anpassung der generischen maskulinen Form vorgenommen. In Fällen, wo es nicht ausdrücklich anders bezeichnet ist, sind alle Geschlechter gemeint.

of Controlled Trials als auch in den Studienregistern EU CTR, CTIS, ICTRP und clinicaltrials.gov (CTgov) durchgeführt.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Kriterium zum Ein- und Ausschluss von Studien

| #     | Kriterium             | Einschlusskriterium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ausschlusskriterium                                                      |
|-------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| A1/E1 | Population            | Patienten mit DEB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Von E1 abweichende Population                                            |
| A2/E2 | Intervention          | B-VEC<br>Anwendung entsprechend der Fachinformation (= zulassungskonforme Anwendung)                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Von E2 abweichende Intervention oder Anwendung                           |
| A3/E3 | Vergleichstherapie    | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                        |
| A4/E4 | Endpunkte             | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt erhoben (Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse)                                                                                                                                                                                                                      | Kein patientenrelevanter Endpunkt erhoben                                |
| A5/E5 | Studienart und -dauer | Randomisierte kontrollierte Studien<br>≥ 24 Wochen Studiendauer                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Von E5 abweichende Studienart und/oder -dauer                            |
| A6/E6 | Publikationstyp       | Vollpublikation oder Studienbericht mit ausreichenden Angaben, um Methodik und Ergebnisse der Studien bewerten zu können (Informationen gemäß Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements)<br>Ergebnisdarstellungen in Studienregistern können herangezogen werden, wenn ausreichend Informationen verfügbar sind und weder eine Vollpublikation noch ein Studienbericht vorliegt | Keine Veröffentlichung als Vollpublikation oder Studienbericht vorhanden |

### Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise werden alle eingeschlossenen Studien – in diesem Fall die Studie GEM-3 – in einem ersten Schritt auf mögliche verzerrende Aspekte untersucht. Für die systematische Darstellung der Studienmethodik werden Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements verwendet. Auf dieser Basis lässt sich das studienübergreifende Verzerrungspotenzial bewerten. Die Ergebnisse dieser Bewertung sind in Anhang-4F dokumentiert. Nach der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt eine entsprechende Bewertung separat für jeden einzelnen Endpunkt, der in die Nutzenbewertung einbezogen wird. In diese Bewertung auf Endpunktebene fließen weitere Aspekte wie z. B. die Operationalisierung des Endpunktes, die Auswertungsmethodik, die Verblindung der Patienten und der Endpunkterheber, sowie die Vollständigkeit der Daten mit ein.

Der Zusatznutzen ergibt sich in der Gesamtbewertung aller Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, wobei sowohl die Schwere der Symptomatik, das Ausmaß des Effektes als auch die Aussagekraft der Daten in der Bewertung berücksichtigt werden.

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

In der Studie GEM-1 wurde das Wirkprinzip von B-VEC in der Praxis bestätigt: Die topische Anwendung von B-VEC-Gel auf offenen Wunden führte zur Bildung von vollständigem COL7 und zur Ausbildung von funktionellen Ankerfibrillen am Übergang zwischen Dermis und Epidermis. Als Konsequenz zeigten mit B-VEC behandelte Wunden eine schnellere Wundheilung und ein höherer Anteil an Wunden verheilte vollständig. Die verheilte Haut blieb zudem länger geschlossen [3].

Neben den Erfahrungen aus der Studie GEM-1 wurden für die Phase-III-Studienplanung Empfehlungen der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA herangezogen [4-6], insbesondere zur Endpunktdefinition und zur Randomisierung. Im Unterschied zu GEM-1 wurde in GEM-3 eine einheitliche Dosierung gewählt, die Beobachtungsdauer wurde auf 26 Wochen erhöht und die Wundheilung noch stringenter definiert. Basierend auf den in GEM-1 beobachteten Effektstärken (Fallzahlplanung) wurden 31 Patienten in die Phase-III-Studie eingeschlossen, bei denen jeweils zwei als vergleichbar eingeschätzte Wunden randomisiert mit B-VEC und Placebo behandelt wurden. Durch dieses Vorgehen konnte die hohe genetische Variabilität der Erkrankung als Einflussfaktor auf die Wundheilung kontrolliert werden. Zusätzlich zu der validen Erfassung des primären Endpunktes Wundheilung verhindert die Wahl von Wunden und nicht Patienten als Randomisierungseinheit, dass sehr schwer erkrankte Patienten zu regelmäßigen Visiten erscheinen müssen und den damit verbundenen Risiken ausgesetzt sind, um dann nur mit Placebo behandelt zu werden, obwohl erstmals eine nachgewiesene wirksame Therapie zur Verfügung steht. Der besondere Wirkmechanismus (topische Anwendung, kaum oder keine systemische Aufnahme) ermöglicht auch im Design ohne separate Kontrollgruppe eine valide Nutzen-Risiko-Bewertung. Die Ergebnisse der pivotalen Studie GEM-3 sind in Abschnitt 4.3.1 ausführlich dargestellt und in der folgenden Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Ergebnisse der Studie GEM-3

| Endpunkt          | Ergebnisse                            |
|-------------------|---------------------------------------|
| <b>Mortalität</b> |                                       |
| Gesamt mortalität | Es sind keine Todesfälle eingetreten. |

| Endpunkt                                                           | Ergebnisse                                                                                 |                                                                                                                   |                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Morbidity                                                          |                                                                                            |                                                                                                                   |                                                                                                                                         |
| Complete wound healing                                             | Responder                                                                                  |                                                                                                                   |                                                                                                                                         |
|                                                                    | B-VEC                                                                                      | Placebo                                                                                                           |                                                                                                                                         |
|                                                                    | Complete wound healing at Month 6 (Week 22&24 or Week 24&26, i.e. confirmed after 14 days) | 20.9 (67.4 %)                                                                                                     | 6.7 (21.6 %) RR = 3.23 [1.42; 7.33] OR = 7.27 [1.89; 27.88] RD = 45.8 [23.6; 68.0] <b>p = 0.0019<sup>a</sup></b>                        |
|                                                                    | Complete wound healing at Month 3 (Week 8&10 or Week 10&12, i.e. confirmed after 14 days)  | 21.9 (70.6 %)                                                                                                     | 6.1 (19.7 %) RR = 3.30 [1.50; 7.25] OR = 9.40 [2.47; 35.88] RD = 51.0 [29.3; 72.6] <b>p = 0.0005<sup>a</sup></b>                        |
| Complete wound healing at Month 3 and 6 (persistent wound closure) | 15.4 (49.7 %)                                                                              | 2.2 (7.1 %) RR = 6.46 [1.52; 27.38] OR = 12.55 [1.76; 89.70] RD = 42.6 [22.6; 62.6] <b>p = 0.0016<sup>a</sup></b> |                                                                                                                                         |
| Pain during wound treatment (VAS)                                  | Veränderung; MW (SD)                                                                       |                                                                                                                   |                                                                                                                                         |
|                                                                    | B-VEC                                                                                      | Placebo                                                                                                           |                                                                                                                                         |
|                                                                    | Week 22                                                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                         |
|                                                                    | -0.88 (2.346)                                                                              | -0.71 (2.476)                                                                                                     | MD = -0.61 [-1.10; -0.13] <b>p = 0.0156</b>                                                                                             |
|                                                                    | Week 24                                                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                         |
|                                                                    | -0.64 (2.325)                                                                              | -0.08 (2.548)                                                                                                     | MD = -0.88 [-1.79; 0.03] p = 0.0580                                                                                                     |
|                                                                    | Week 26                                                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                         |
|                                                                    | -0.63 (2.123)                                                                              | -0.38 (2.871)                                                                                                     | MD = -0.56 [-1.17; 0.05] p = 0.0717                                                                                                     |
| Pain during wound treatment (FLACC-R)                              | Veränderung; MW (SD)                                                                       |                                                                                                                   | No calculation of a group comparison (n = 4), the results, which were reported for B-VEC and Placebo, are comparable (decrease in pain) |
|                                                                    | B-VEC                                                                                      | Placebo                                                                                                           |                                                                                                                                         |
|                                                                    | Week 22                                                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                         |
|                                                                    | -0.25 (3.304)                                                                              | -1.00 (2.000)                                                                                                     |                                                                                                                                         |
|                                                                    | Week 24                                                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                         |
|                                                                    | -1.25 (2.630)                                                                              | -1.25 (2.630)                                                                                                     |                                                                                                                                         |
|                                                                    | Week 26                                                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                         |
|                                                                    | -1.50 (2.380)                                                                              | -1.50 (2.380)                                                                                                     |                                                                                                                                         |

| Endpunkt                                                                                              | Ergebnisse                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>EQ-5D VAS (allgemeiner Gesundheitszustand)</b><br><br><b>Patienten ≥ 12 Jahre</b><br><b>N = 21</b> | <u>Baseline</u><br>MW = 58,6 (23,9)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 71,1 (20,45)<br><br>Mittlere Verbesserung: 12,5 Punkte<br><br>Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte 8/21 (38,1 %) <sup>b</sup> |
| <b>Skindex-29, Symptome</b><br><br><b>Patienten ≥ 12 Jahre</b><br><b>N = 21</b>                       | Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18)<br><u>Baseline</u><br>MW = 67,36 (18,733)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 65,03 (17,160)<br><br>Mittlere Veränderung: -2,33 Punkte <sup>c</sup>          |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Skindex-29, Emotion</b><br><br><b>Patienten ≥ 12 Jahre</b><br><b>N = 21</b>                        | Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18)<br><u>Baseline</u><br>MW = 54,72 (19,299)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 52,06 (18,161)<br><br>Mittlere Veränderung: -2,66 Punkte <sup>c</sup>          |
| <b>Skindex-29, Funktion</b><br><br><b>Patienten ≥ 12 Jahre</b><br><b>N = 21</b>                       | Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18)<br><u>Baseline</u><br>MW = 54,11 (19,447)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 53,14 (20,222)<br><br>Mittlere Veränderung: -0,97 Punkte <sup>c</sup>          |
| <b>Skindex-29, Gesamtscore</b><br><br><b>Patienten ≥ 12 Jahre</b><br><b>N = 21</b>                    | Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18)<br><u>Baseline</u><br>MW = 57,51 (17,38)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 55,62 (17,43)<br><br>Mittlere Veränderung: -1,89 Punkte <sup>c</sup>            |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit <sup>d</sup></b>                                                        |                                                                                                                                                                                                   |
| Gesamtrate unerwünschter Ereignisse                                                                   | Patienten mit Ereignis: 18 (58,1 %)                                                                                                                                                               |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse                                                                | Patienten mit Ereignis: 3 (9,7 %)                                                                                                                                                                 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse                                                                       | Patienten mit Ereignis: 2 (6,5 %)                                                                                                                                                                 |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben                                     | Patienten mit Ereignis: 0                                                                                                                                                                         |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnisse                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Spezifische unerwünschte Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Es wurden keine spezifischen unerwünschten Ereignisse identifiziert. |
| <p>a: Bei den p-Werten handelt es sich um die p-Werte aus dem Studienbericht (berechnet für das OR). Der p-Wert resultiert jeweils aus einem exakten McNemar Test. Fehlende Werte wurden unter der Annahme imputiert, dass sie zufällig fehlen, die Ersetzung erfolgte über multiple Imputation.</p> <p>b: Patienten mit fehlenden Werten wurden nicht als Responder gezählt.</p> <p>c: Keine formale Auswertung, Baselinewerte liegen für 21 Patienten, Werte zu Woche 26 für 18 Patienten vor.</p> <p>d: Die Raten an unerwünschten Ereignissen umfassen alle Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind, unabhängig von einem potenziellen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Lediglich ein einziges unerwünschtes Ereignis (<b>nicht</b> schwer/schwerwiegend) wurde als möglicherweise als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.</p> |                                                                      |

### Mortalität

In der Studie GEM-3 sind keine Todesfälle eingetreten.

### Morbidität

#### *Vollständige Wundheilung*

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

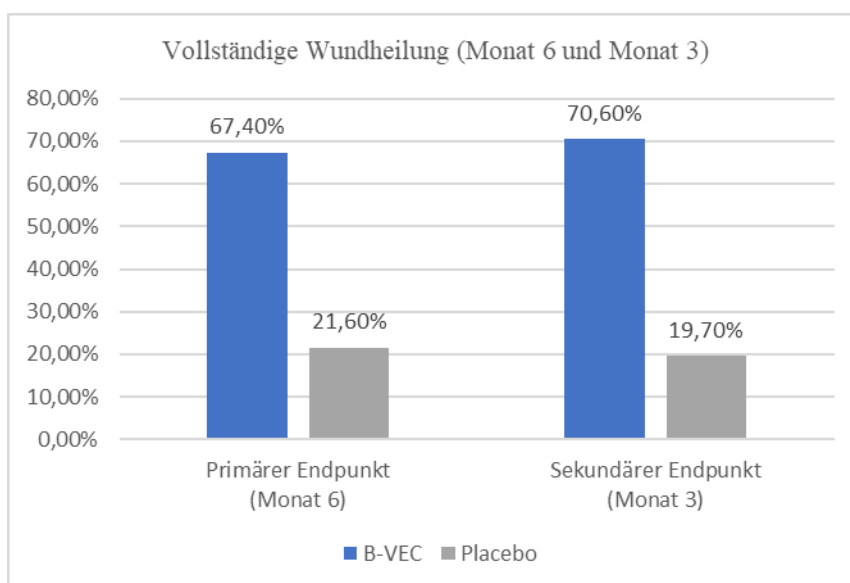


Abbildung 4-1: Ergebnisse zur vollständigen Wundheilung (primärer und wesentlicher sekundärer Endpunkt)

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

### *Schmerz bei der Wundbehandlung*

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

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

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

### *Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

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

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *Skindex-29*

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

### **Sicherheit/Verträglichkeit**

#### *Unerwünschte Ereignisse*

In der Studie GEM-3 hatten insgesamt 18 Patienten (58,1 %) ein unerwünschtes Ereignis, überwiegend milder oder moderater Natur. Lediglich ein einziges aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (Erythem, nicht schwer/schwerwiegend) wurde als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft (Detailbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.3.1.9).

Da die meisten unerwünschten Ereignisse lediglich bei einzelnen Patienten auftraten (Abschnitt 4.3.1.3.1.8), kann aus den vorliegenden Studiendaten eine sehr gute Verträglichkeit abgeleitet werden. Die am häufigsten im Verlauf der Studie berichteten Ereignisse (Pruritus, Schüttelfrost, Plattenepithelkarzinom) wurden von jeweils 3 Patienten (9,7 %) berichtet. Genauer untersucht wurde der mögliche Zusammenhang mit der Studienmedikation für die beobachteten Plattenepithelkarzinome (Abschnitt 4.3.1.3.1.9), da diese Ereignisse darstellen, die grundsätzlich mit dem Krankheitsgeschehen der DEB verbunden sind. Hier wurde ein Zusammenhang ausgeschlossen.

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

Insgesamt konnten über die 26-wöchige Behandlung in der Studie GEM-3 keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse identifiziert werden, die direkt mit der Behandlung verknüpft sind. Diese Beobachtung ist in guter Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Phase-I/II-Studie GEM-1: In der Studie GEM-1 wurden Blut- und Urinproben auf Vektor-DNA untersucht. In keiner der Blutproben konnte Vektor-DNA nachgewiesen werden, d. h. B-VEC wird nicht oder nur in geringem Ausmaß systemisch aufgenommen, weshalb auch keine wesentlichen systemischen Nebenwirkungen erwartet wurden. Auch in der Studie GEM-1 hat kein Patient die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen und es sind weder schwere noch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet worden. Die Beobachtungsdauer der Studie GEM-1 war allerdings kürzer als diejenige der Studie GEM-3 und es wurden weniger Patienten eingeschlossen. In der Studie B-VEC-EX-02 hingegen wurden 24 von 29 Patienten, die die Studie GEM-3 beendet hatten, weiter behandelt und beobachtet (82,8 %). Außerdem wurden 23 Patienten neu in die Studie aufgenommen. Die insgesamt 47 Patienten wurden im Mittel 475,1 Tage beobachtet. In diesem Zeitraum hat kein Patient die Studie oder die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Es

wurden somit auch über die längere Beobachtung keine für B-VEC spezifischen Sicherheitssignale identifiziert.

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Eine weitreichende Verbesserung der Erkrankung erfordert, dass das bei DEB-Patienten fehlende oder nicht funktionelle Kollagen VII in den Hautzellen produziert wird. B-VEC ist eine Gentherapie, die genau hier ansetzt: Nach topischer Applikation auf offene Wunden wird Kollagen VII exprimiert, Ankerfibrillen an der Basalmembran werden gebildet und eine normale Wundheilung wird eingeleitet. In der Studie GEM-1 wurde nicht nur indirekt über die hohe klinische Wirksamkeit, sondern auch direkt über den histologischen Nachweis gezeigt, dass dieser Prozess bei DEB-Patienten tatsächlich zur Bildung von Haut mit intakten Ankerfibrillen führt und so eine länger anhaltende Wundheilung ermöglicht. Belegt wurde der erhebliche medizinische Nutzen mit der Zulassungsstudie GEM-3, einer randomisierten, kontrollierten Studie, in der die B-VEC-Behandlung mit Best Supportive Care (BSC) verglichen wird. Der Zusatznutzen, der sich von den GEM-3-Studienergebnissen ableiten lässt, ist in Tabelle 4-3 dargestellt und nachfolgend beschrieben.

Tabelle 4-3: Studienergebnisse und resultierender Zusatznutzen

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

| Endpunkt                                                                                | Ergebnisse                                                                                                                                                                                     | Ausmaß des Zusatznutzens             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Patienten < 6 Jahre<br>N = 4                                                            | MW (Placebo) = -1,00 (2,000)<br><u>Woche 24</u><br>MW (B-VEC) = -1,25 (2,630)<br>MW (Placebo) = -1,25 (2,630)<br><u>Woche 26</u><br>MW (B-VEC) = -1,50 (2,380)<br>MW (Placebo) = -1,50 (2,380) |                                      |
| <b>EQ-5D VAS (allgemeiner Gesundheitszustand)</b><br><br>Patienten ≥ 12 Jahre<br>N = 21 | <u>Baseline</u><br>MW = 58,6 (23,9)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 71,1 (20,45)<br>Mittlere Verbesserung: 12,5 Punkte<br>Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte 8/21 (38,1 %)                   | Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen |
| <b>Skindex-29, Symptome</b><br><br>Patienten ≥ 12 Jahre<br>N = 21                       | Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18)<br><u>Baseline</u><br>MW = 67,36 (18,733)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 65,03 (17,160)<br><br>Mittlere Verbesserung: -2,33 Punkte                   | Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.   |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                                               |                                                                                                                                                                                                |                                      |
| <b>Skindex-29, Emotion</b><br><br>Patienten ≥ 12 Jahre<br>N = 21                        | Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18)<br><u>Baseline</u><br>MW = 54,72 (19,299)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 52,06 (18,161)<br><br>Mittlere Verbesserung: -2,66 Punkte                   | Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.   |
| <b>Skindex-29, Funktion</b><br><br>Patienten ≥ 12 Jahre<br>N = 21                       | Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18)<br><u>Baseline</u><br>MW = 54,11 (19,447)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 53,14 (20,222)<br><br>Mittlere Verbesserung: -0,97 Punkte                   |                                      |
| <b>Skindex-29, Gesamtscore</b>                                                          | Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18)<br><u>Baseline</u>                                                                                                                               |                                      |

| Endpunkt                                                                 | Ergebnisse                                                                                            | Ausmaß des Zusatznutzens                                 |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Patienten $\geq 12$ Jahre<br>N = 21                                      | MW = 57,51 (17,38)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 55,62 (17,43)<br><br>Mittlere Verbesserung -1,89 Punkte |                                                          |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>                                        |                                                                                                       |                                                          |
| Safety-Population, N = 31                                                |                                                                                                       |                                                          |
| <b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</b>                               | Patienten mit Ereignis:<br>18 (58,1 %)                                                                | Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden ist nicht belegt. |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>                            | Patienten mit Ereignis:<br>3 (9,7 %)                                                                  |                                                          |
| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse</b>                                   | Patienten mit Ereignis:<br>2 (6,5 %)                                                                  |                                                          |
| <b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben</b> | Patienten mit Ereignis:<br>0                                                                          |                                                          |
| <b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>                               | Es wurden keine spezifischen unerwünschten Ereignisse identifiziert.                                  |                                                          |

**Mortalität**

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

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

Offene Wunden bergen immer das Risiko einer Infektion, die schwerwiegende Konsequenzen haben kann. Folglich reduziert sich durch das Verheilen von Wunden auch das Mortalitätsrisiko, das mit einer akuten Sepsis verbunden ist. Bei DEB-Patienten (Zielpopulation) stellt dies

ein relevantes Mortalitätsrisiko dar, ist aber nicht so häufig, dass ein diesbezüglicher Vorteil in einer klinischen Studie über 26 Wochen nachgewiesen werden kann.

### **Morbidität**

Die Ergebnisse der Studie GEM-3 belegen den deutlichen Effekt, der durch die Behandlung erreicht werden konnte: Sowohl in Monat 3 als auch in Monat 6 waren ca. 70 % der B-VEC-Wunden verheilt im Vergleich zu ca. 20 % der Placebo-Wunden. Das Ergebnis ist statistisch signifikant, das RR von 0,31 mit 95%-KI-Grenzen von 0,14 und 0,70 ergibt nach IQWiG-Methodik einen erheblichen Zusatznutzen [7]. Klinisch stellt die vollständige Wundheilung eine deutliche, bisher durch keine Therapie erreichte Verbesserung des therapeutischen Nutzens dar. Konkret bedeutet dies eine Verheilung der Wunden und eine langfristige Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen dadurch, dass die Haut langanhaltend verschlossen bleibt. Damit wird die Krankheitslast der Patienten deutlich gesenkt und es ergibt sich auch nach AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen [8].

Zur Bestätigung, dass es sich nicht nur um einen kurzfristigen Effekt, sondern um eine tatsächlich erreichte Wundheilung handelt, wurde untersucht, wie viele der initial randomisierten Wunden sowohl zu Monat 3 als auch Monat 6 verschlossen waren („Langanhaltende Wundheilung“). Auch für diese Auswertung ergibt sich mit  $RR = 0,15$  [0,04; 0,66] ein erheblicher Zusatznutzen. Die Größe des Effektes, die Bedeutung der Wundheilung für DEB-Patienten und die Dauer des Effektes entsprechen einem **erheblichen Zusatznutzen**. Neben dem direkten Effekt auf die schweren, offenen Wunden, der in der Studie GEM-3 gezeigt werden konnte, wird durch das Durchbrechen der Chronifizierung das Risiko für Folgekomplikationen gesenkt.

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

Der prozedurale Schmerz wurde in GEM-3 je nach Altersgruppe mit einer VAS (Patienten  $\geq 6$  Jahre) oder über den FLACC-R (Patienten  $< 6$  Jahre) erhoben. Über beide Erhebungen zeigte sich im Verlauf der Studie eine Abnahme des Schmerzes bei der Wundbehandlung. Nur 4 Kinder waren jünger als 6 Jahre. Bei diesen Kindern betrug der FLACC-R-Score zu Woche 26 0 Punkte (keine Schmerzen), und zwar sowohl bei den mit B-VEC als auch bei den mit Placebo behandelten Wunden. Bei den älteren Patienten, die in der Lage waren, selbst Auskunft über ihre Schmerzen zu geben, zeigte sich eine deutlichere Schmerzabnahme bei den mit B-VEC behandelten Wunden als bei den mit Placebo behandelten Wunden. Der Gruppenunterschied war ausschließlich in der ANCOVA-Analyse zu Woche 22 signifikant.

Die Studie war nicht gepowert, um für diesen Endpunkt einen signifikanten Effekt zu zeigen, die positive Tendenz zugunsten der Intervention unterstützt jedoch den erheblichen Zusatznutzen, der im Bereich der Wundheilung gezeigt werden konnte.

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

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

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

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

### **Sicherheit/Verträglichkeit**

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

geringfügige systemische Aufnahme des Vektors stattfindet, was eine sichere Anwendung gewährleistet.

B-VEC hat sich in allen Studien als sehr gut verträglich gezeigt. In der Phase-III-Studie GEM-3 sind nur wenige schwere/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet worden. Keines dieser Ereignisse wurde als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Kein Patient hat die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen. Die längere Beobachtung und die Beobachtung von zusätzlichen Patienten in der Studie B-VEC-EX-02 bestätigt die Ergebnisse der Studie GEM-3. Die Möglichkeit der Zuordnung eventueller systemischer Ereignisse und damit die Bewertung von unerwünschten Ereignissen ist z. B. für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse durch das Studiendesign mit intraindividuellem Randomisierung limitiert. Eine Bewertung der Sicherheit insgesamt ist jedoch möglich und wurde auch im Rahmen der Zulassungsentscheidung durchgeführt. Aufgrund des niedrigen Sicherheitsrisikos und der guten Verträglichkeit ist die Behandlung mit B-VEC nicht nur durch Ärzte, sondern auch durch Pflegekräfte und ausgebildete Patienten im häuslichen Setting möglich. Trotz der genannten Einschränkungen lässt die insgesamt gezeigte gute Verträglichkeit (geringe Anzahl besonders von schweren/schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, aber auch Ereignissen insgesamt) und deren Konsistenz mit dem pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Profil von B-VEC mit ausreichender Sicherheit schlussfolgern, dass eine Herabstufung des erheblichen Zusatznutzens nicht gerechtfertigt ist.

### **Fazit zum Zusatznutzen**

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

Trotz der hohen Aussagesicherheit in Bezug auf die Wundheilung (Abschnitt 4.4.1) wird die Aussagesicherheit für den Zusatznutzen insgesamt lediglich als Anhaltspunkt eingestuft. Grund dafür sind Einschränkungen in Bezug auf die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, des Gesundheitszustandes und der unerwünschten Ereignisse, die sich aus dem Studiendesign mit intraindividuellem Randomisierung (Vorteil einer unverzerrten Erfassung der Wundheilung) ergeben, sowie die fehlende statistische Power für sekundäre Studienendpunkte.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V erfolgt nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin [9]. „Bei der systematischen Evidenzbasierung geht es um die systematische Recherche, Auswahl, Bewertung und Aufarbeitung der verfügbaren Evidenz zu festgelegten klinischen [...] Fragestellungen“ [10].

Die wissenschaftliche, klinische Fragestellung, die den Auswertungen im vorliegenden Dossier zugrunde liegt, ist die Frage nach dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Beremagen geperpavec (B-VEC) bei der Wundbehandlung von Patienten mit dystropher Epidermolysis bullosa (DEB).

B-VEC (Vyjuvek®) wurde als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan Drug“) zugelassen. Der Orphan-Drug-Status wurde am 16. April 2018 erteilt [11] und mit Zulassung bestätigt. Nach § 35a SGB V, Satz 11 gilt der Zusatznutzen für Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt [9]. Im Rahmen der Nutzenbewertung, deren Grundlage das vorliegende Dossier ist, werden Ausmaß und

Aussagesicherheit dieses Zusatznutzens bestimmt. Maßgeblich dafür sind die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie GEM-3.

### *Patientenpopulation*

Die zu untersuchende Patientenpopulation richtet sich nach dem zugelassenen Anwendungsgebiet von B-VEC (DEB Patienten) [12].

### *Intervention*

Die zu untersuchende Intervention ist die topische Applikation von B-VEC auf behandlungsbedürftige, offene Wunden. Bis zur Abheilung der behandelten Wunde erfolgt die Applikation einmal pro Woche, wenn keine offenen Wunden vorhanden sind, ist die Behandlung mit B-VEC nicht angezeigt [12].

### *Vergleichstherapie*

Da Vyjuvek® (B-VEC) einen Orphan-Drug-Status besitzt, müssen keine Nachweise im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht werden, bzw. eine zweckmäßige Vergleichstherapie wird nicht festgelegt. Grundlage für die Bewertung sind die Zulassungsstudien, unabhängig von dem verwendeten Komparator. In diesem Fall entspricht der Studienkomparator der Zulassungsstudie GEM-3 der potenziellen zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care, „BSC“ (s. Modul 3, Abschnitt 3.1).

B-VEC ist die erste kausale, nicht nur supportive, Therapie zur Behandlung der sehr seltenen und schwerwiegenden Erkrankung DEB. „Kausal“ bedeutet in diesem Fall, dass B-VEC zwei funktionelle COL7A-Gene liefert, was in der Folge zur Ausbildung von intakten Ankerfibrillen zwischen Dermis und Epidermis führt. Nur so können sich Wunden bei DEB-Patienten langanhaltend verschließen. Es gibt keine andere Therapie, die dies ermöglicht. Der derzeitige Therapiestandard ist daher eine bestmögliche supportive Behandlung der Symptome („Best Supportive Care“, BSC), was sowohl vom G-BA als zweckmäßig Vergleichstherapie festgelegt [13] wurde als auch in der Zulassungsstudie GEM-3 umgesetzt wird [14].

### *Endpunkte*

Die Bewertung der relevanten Studien erfolgt anhand von patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit. Die im Anwendungsgebiet relevanten Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.2 aufgelistet und die Operationalisierung und Validität der Erhebungen sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

### *Studientypen*

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen (Evidenzstufe Ib). Studien einer niedrigeren Evidenzstufe werden lediglich als supportive Evidenz betrachtet.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Die wissenschaftliche Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) bedingt unmittelbar die Kriterien nach denen Studien für die Bewertung ein- oder ausgeschlossen werden, da nur Evidenz im Studienpool berücksichtigt wird, die zur Beantwortung der Fragestellung geeignet ist. Dementsprechend wird im Vorfeld der Informationsbeschaffung festgelegt, welche Anforderungen Studien in Hinblick auf Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und weiterer Studiencharakteristika erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden. Diese Anforderungen sind im Folgenden beschrieben.

##### **Patientenpopulation**

Vyjuvek® (Beremagen geperpavec, B-VEC) ist zur Behandlung von Patienten mit dystropher Epidermolysis bullosa zugelassen, die behandlungsbedürftige Wunden aufweisen [12], d. h. relevante Studien müssen Patienten einschließen, die die folgenden Charakteristika aufweisen:

- Diagnose: DEB

##### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist B-VEC. Für die Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC sind solche Studien relevant, in denen das zu bewertende Arzneimittel zulassungskonform eingesetzt wurde.

B-VEC ist ausschließlich zur topischen Anwendung zugelassen. Vyjuvek®-Gel wird auf ausgewählte, behandlungsbedürftige Wunden vorsichtig aufgetropft. Die Tropfen sollen gleichmäßig verteilt in einem Abstand von ca. 1 cm aufgetragen werden (1 cm x 1 cm Raster). Während des Behandlungszeitraums erfolgt die Applikation einmal pro Woche. Wenn keine Wunden vorhanden sind, sollte B-VEC nicht appliziert werden [12].

## Vergleichstherapie

B-VEC wurde als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen (Orphan Drug) zugelassen. Dementsprechend wird formal keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der zulassungsbegründenden Studien.

B-VEC ist die erste kausale und nicht nur supportive Therapie zur Behandlung der DEB [1], d. h. die Behandlung führt zur Expression von funktionellen Ankerfibrillen und einer länger anhaltenden Wundheilung. Vergleichbare Therapien sind in Deutschland derzeit noch nicht zugelassen. Daher ist der bisherige Therapiestandard eine individuelle supportive Versorgung der Symptome der Patienten („Best Supportive Care“, BSC) und keine spezifische Arzneimitteltherapie. Dies ist in der Phase-III-Zulassungsstudie GEM-3 als Vergleichstherapie umgesetzt (s. Abschnitt 4.3.1.2).

## Endpunkte

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung werden patientenrelevante Endpunkte in die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit (Nebenwirkungen) eingeteilt. Nach diesem grundsätzlichen Schema wird auch in der Bewertung für den Zusatznutzen von B-VEC bei der Behandlung von DEB-Patienten vorgegangen bzw. die Endpunkte werden den genannten Kategorien zugeteilt. Für die Bewertung von B-VEC werden Studien eingeschlossen, die mindestens einen der im Folgenden gelisteten patientenrelevanten Endpunkten erheben.

### Mortalität

Zur Bewertung der Mortalität wird die Anzahl der Todesfälle erfasst und bewertet („Gesamt mortalität“).

### Morbidität

Die DEB ist charakterisiert durch das Auftreten von Blasen, offenen Wunden und Narbenbildung. Relevante Morbiditätsendpunkte zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens im Anwendungsgebiet DEB sind dementsprechend:

- Wundheilung
  - Vollständige Wundheilung nach 3 Monaten, nach 6 Monaten
  - Dauer der Wundheilung
- Schmerz (z. B. mittels VAS/FLACC-R erhoben)
- Juckreiz

- Schlafstörungen
- Wundkomplikationen (z. B. Wundinfektionen/Superinfektionen)
- Adäquate Symptomskalen (z. B. Symptomskala des Skindex-29)
- Gesundheitszustand (z. B. über die VAS des EQ-5D oder über eine andere allgemeine Erhebung wie PGIC (*Patient Global Impression of Change*))

Die aufgelisteten Morbiditätsendpunkte umfassen alle Morbiditätsendpunkte, die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des Beratungsgespräches zur Nutzenbewertung von B-VEC genannt wurden [13].

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Allgemeine Messinstrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z. B. SF-36)
- Krankheitsspezifische Messinstrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z. B. Skalen zur Funktion und Emotion des Skindex-29)

#### Sicherheit/Verträglichkeit

Um das Nebenwirkungspotenzial eines neuen Wirkstoffes zu bewerten, werden in folgende Ereignisraten als patientenrelevant angesehen:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Schwere unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ohne weitere Klassifizierung kann auch Ereignisse enthalten, die nicht per se patientenrelevant sind. Daher werden diese zwar bei der jeweiligen Studiendarstellung und Auswertung berücksichtigt, aber nicht als patientenrelevante Endpunkte zum Studieneinschluss gewertet. Dies entspricht dem üblichen Vorgehen in der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln.

#### **Studientypen**

Für die Nutzenbewertung von B-VEC werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen (Evidenzstufe Ib). Studien einer niedrigeren Evidenzstufe werden lediglich als supportive Evidenz betrachtet.

## Studiendauer

DEB ist eine chronische Erkrankung. Für chronische Erkrankungen wird im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vom G-BA regelhaft eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen gefordert:

„Bei chronischen Erkrankungen wird grundsätzlich eine Minstdauer von 24 Wochen für die frühe Nutzenbewertung als notwendig erachtet.“ [15, 16]

Ausnahmen bestehen lediglich, wenn zwar eine chronische Erkrankung vorliegt, jedoch nur temporär auftretende Symptome behandelt werden, wie z. B. bei der Behandlung der Spastik bei Multipler Sklerose [17] oder bei der Behandlung von Anfällen bei Patienten mit Epilepsie [18, 19]. Auch für die Nutzenbewertung von Birkenrindenextrakt (Filsuvez®) im Anwendungsgebiet Epidermolysis bullosa (dystrophe und junktionale EB) wurde mit der Studie EASE eine Studie mit einer kürzeren Studiendauer (90 Tage) für die Bewertung herangezogen, obwohl es sich bei Epidermolysis bullosa um eine chronische Erkrankung handelt. In diesem kürzeren Studienzeitraum kann zwar die Geschwindigkeit eines ersten Wundverschlusses beurteilt werden, nicht aber ein vollständiger beständiger Wundverschluss:

„Anhand einer 90-tägigen DBP kontrollierten Behandlungs- und Beobachtungsdauer können Behandlungseffekte hinsichtlich einer schnelleren Wundheilung beurteilt werden. Jedoch ist die Studiendauer nicht geeignet, um Aussagen hinsichtlich einer langfristigen Symptomverbesserung oder dem Auftreten von Rezidiven sowie von langfristigen Nebenwirkungen abzuleiten.“ [20]

Im Gegensatz zu der supportiven Therapie mit Birkenrindenextrakt hat die kausale Therapie mit B-VEC nicht nur das Potenzial, die akute Wundheilung der offenen Wunden der Patienten zu beschleunigen, sondern durch die Bildung von Haut, in der durch die B-VEC-Therapie funktionsfähige Ankerfibrillen exprimiert werden, einen länger anhaltenden Wundverschluss zu erreichen und damit einen wesentlichen therapeutischen Bedarf zu adressieren. Um dieses Therapieziel bewerten zu können, wird eine minimale Studiendauer von 24 Wochen als notwendig erachtet. Diese Einschätzung ist konsistent zur Einschätzung des IQWiG, dass für aussagekräftige Ergebnisse zum Endpunkt „vollständiger Wundverschluss“ eine minimale Studiendauer von 6 Monaten angenommen werden muss [21].

## Zusammenfassende Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4-4: Kriterium zum Ein- und Ausschluss von Studien

| #     | Kriterium             | Einschlusskriterium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ausschlusskriterium                                                      |
|-------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| A1/E1 | Population            | Patienten mit DEB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Von E1 abweichende Population                                            |
| A2/E2 | Intervention          | B-VEC<br>Anwendung entsprechend der Fachinformation (= zulassungskonforme Anwendung)                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Von E2 abweichende Intervention oder Anwendung                           |
| A3/E3 | Vergleichstherapie    | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                        |
| A4/E4 | Endpunkte             | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt erhoben (Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse)                                                                                                                                                                                                                      | Kein patientenrelevanter Endpunkt erhoben                                |
| A5/E5 | Studienart und -dauer | Randomisierte kontrollierte Studien<br>≥ 24 Wochen Studiendauer                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Von E5 abweichende Studienart und/oder -dauer                            |
| A6/E6 | Publikationstyp       | Vollpublikation oder Studienbericht mit ausreichenden Angaben, um Methodik und Ergebnisse der Studien bewerten zu können (Informationen gemäß Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements)<br>Ergebnisdarstellungen in Studienregistern können herangezogen werden, wenn ausreichend Informationen verfügbar sind und weder eine Vollpublikation noch ein Studienbericht vorliegt | Keine Veröffentlichung als Vollpublikation oder Studienbericht vorhanden |

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die bibliografische Literaturrecherche, die mit dem Ziel der systematischen Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC durchgeführt wurde, orientiert sich an den Vorgaben der Vorlage des G-BA (s. grauer Kasten). Demensprechend wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und im Cochrane Central Register of Controlled Trials gesucht. Die verwendete Suchoberfläche ist OVID. Generelle Einschränkungen z. B. nach Publikationsjahr oder nach Sprache wurden nicht vorgenommen. Eine optionale Suche in themenspezifischen Datenbanken wurde nicht durchgeführt.

Für jede Datenbank wurde eine eigene, passende Suchstrategie entwickelt, die Recherchestrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der*

*Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken zur systematischen Identifikation von relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC erfolgt entsprechend den Vorgaben des G-BA (s. grauer Kasten). Dementsprechend wurde jeweils in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU CTR) sowie dem International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) eine Suche durchgeführt. Da seit Januar 2023 neue Studien nicht mehr über das EU CTR, sondern über das Clinical Trials Information System (CTIS) der EMA registriert werden, wurde eine zusätzliche Suche über CTIS durchgeführt.

Entsprechend den Vorgaben wurde für clinicaltrials.gov, das EU Clinical Trials Register und das ICTRP eine eigene Suchstrategie entwickelt, die in Anhang 4-B dokumentiert sind.

Über das Suchportal der European Medicines Agency und über das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) erfolgte lediglich eine Suche nach Daten zu Studien, die bereits über einen anderen Rechenschritt identifiziert worden waren. Das Arzneimittel-Informationssystem AMIce, welches über die Internetseite des BfArM zugänglich ist, enthält den gleichen Datenbestand, wie das Arzneimittel-Informationssystem von pharmnet.bund (AMIS). Von den Vorgaben wird nicht abgewichen. Die zugehörigen Suchen und Ergebnisse sind ebenfalls in Anhang 4-B dokumentiert.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>2</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer

<sup>2</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Entsprechend den Vorgaben des G-BA (s. grauer Kasten) wurde auf der Internetseite des G-BA nach Daten zu Studien gesucht, die bereits als relevante Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC identifiziert worden waren (entweder als Studie des pharmazeutischen Unternehmers oder über die bibliografische Literaturrecherche oder über die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken). Eine spezifische Dokumentation der Recherche erfolgt nicht, das Vorgehen und die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 beschrieben.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die Selektion relevanter Studien aus den über die verschiedenen Recherchen erhaltenen Trefferlisten erfolgte nach dem folgenden Prinzip:

- Die über verschiedene Datenbanken erhaltenen Treffer wurden in eine gemeinsame Trefferliste überführt und um Dubletten bereinigt.
- Anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten und begründeten Ein- und Ausschlusskriterien wurde geprüft, welche Treffer bereits auf Basis des Titels und/oder des Abstracts ausgeschlossen werden konnten.
- Die nach Titel- und Abstractscreening verbleibenden Treffer wurden im Volltext gesichtet und entsprechend den vorab festgelegten Kriterien entweder ein- oder ausgeschlossen.

Die Trefferselektion wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Etwaige Diskrepanzen wurden in Diskussion gelöst, ggf. unter Einbeziehung einer dritten unabhängigen Person.

Die Anzahl der Treffer, die im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche in den einzelnen Selektionsschritten zu berücksichtigen waren, sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 in einem Flow-Chart auch graphisch dargestellt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte entsprechend den Vorgaben des G-BA (s. grauer Kasten). Dementsprechend wurde in einem ersten Schritt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene eingestuft (entweder „hoch“ oder „niedrig“). Nach dieser endpunktübergreifenden Einstufung erfolgte pro Endpunkt eine separate Einstufung des Verzerrungspotenzials der erhobenen Ergebnisse. Von der beschriebenen Methodik wurde nicht abgewichen.

Die Ergebnisse der Bewertungen sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene sind in Anhang 4-F dokumentiert.

Grundlage ist das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien, sowie spezifische Aspekte der Endpunkterhebung- und Auswertung. Details zur Studienmethodik als Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials sind in Anhang 4-E dokumentiert.

## **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>3</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

<sup>3</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>4</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>5</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Für die Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien herangezogen. Daten aus Studien niedrigerer Evidenzstufe werden ggf. als unterstützende Evidenz berücksichtigt. Die Studienmethodik von randomisierten kontrollierten Studien soll so beschrieben sein, dass sie die Anforderung erfüllen, Informationen entsprechend der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements zu liefern, d. h. es müssen ausreichend Informationen zum Studiendesign und zur Durchführung (z. B. in Bezug auf die Randomisierung) vorhanden sein, um eine adäquate Bewertung der Studie zu ermöglichen. Dementsprechend werden die Angaben zu den Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements in Anhang 4-E für jede eingeschlossene Studie dokumentiert. Dadurch wird die Erfüllung der Anforderung zur Vollständigkeit der Angaben nachgewiesen. Gleichzeitig sind die Angaben zur Studienmethodik mit den tabellarisch aufgearbeiteten Informationen übersichtlich dargestellt und erleichtern die Bewertung des Verzerrungspotenzials der jeweiligen Studie.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien*

<sup>4</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>5</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

*verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

Im Folgenden werden Angaben zu Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkten gemacht, die in den relevanten Studien erhoben wurden. In die folgende Diskussion der Validität der Endpunkte sowie in die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 werden alle berichteten Endpunkte eingeschlossen, die Aussagen zur Verbesserung des Gesundheitszustandes (Morbidität), Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität), Verlängerung des Überlebens (Mortalität), Verringerung von Nebenwirkungen (Sicherheit/Verträglichkeit) und Verbesserung von Lebensqualität (Gesundheitsbezogene Lebensqualität) zulassen. Von den Vorgaben wird nicht abgewichen.

#### **4.2.5.2.1 Patientencharakteristika**

Alle Angaben zu Patientencharakteristika, die in eingeschlossenen Studien beschrieben wurden und geeignet sind, das eingeschlossene Patientenkollektiv zu beschreiben, sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 (Charakterisierung der Studienpopulationen) aufgeführt.

Für die Nutzenbewertung von B-VEC wird die pivotale Phase-III-Studie GEM-3 herangezogen, in der die im Folgenden dargestellten Patientencharakteristika dokumentiert wurden.

Demographische Faktoren:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Abstammung

Krankheitsspezifische Faktoren:

- Genotyp
- Wundfläche der primären Wunden

#### **4.2.5.2.2 Einstufung der Krankheitsschwere**

DEB ist eine seltene und schwerwiegende genetische Erkrankung. Die Hauptsymptomatik der DEB sind die durch die Fragilität der Haut entstehenden Wunden, sowie Folgekomplikationen

dieser Primärsymptomatik [22-25]. DEB-Patienten haben durch ihren Gendefekt, unabhängig von der individuellen Akutsymptomatik, eine pathologisch veränderte Hautverankerung. Dies bedeutet, dass die Patienten (und ggf. auch ihre Familien) ihr Leben auf die Erkrankung ausrichten müssen, um Blasen, offene Wunden und Folgekomplikationen zu vermeiden. Dadurch sind die Patienten in ihrer Lebensqualität dauerhaft eingeschränkt und die Erkrankung geht mit erheblichen Sorgen und Ängsten einher, psychische Komorbiditäten sind häufig [22, 26, 27].

Die Patienten in der bewertungsrelevanten Studie GEM-3 haben alle zum Zeitpunkt des Studienbeginns offene, behandlungsbedürftige Wunden und leiden insgesamt an einer schweren Krankheitssymptomatik. Die Schwere der Erkrankung spiegelt sich unter anderem in den Skindex-29-Werten wider: der mittlere Baseline-Score der Patienten betrug 64,79 für Symptome, 54,82 Punkte für Emotion und 51,61 Punkte für Funktion. Damit liegen die Werte für alle drei Domänen im Bereich einer schwerwiegenden Symptomatik, die die Lebensqualität stark beeinträchtigt (für Referenzwerte s. Abschnitt 4.2.5.2.3.1.4). Obwohl es sich bei den eingeschlossenen Patienten um eine junge Patientenpopulation mit einem mittleren Alter von 17,2 Jahren handelt (Spanne: 1–44 Jahre), liegt der mittlere EQ-5D-VAS-Wert zur Baseline bei 58,6 (23,9) Punkten (nur Patienten  $\geq 12$  Jahre,  $n = 21$ ), was einem schlechten Gesundheitszustand entspricht (für Referenzwerte s. Abschnitt 4.2.5.2.3.1.5).

#### **4.2.5.2.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Endpunkte, die für die Bewertung von Studien im Anwendungsgebiet DEB grundsätzlich als patientenrelevant eingestuft werden, sind im Rahmen der Definition der Einschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) benannt. Dabei handelt es sich um die Angabe von Endpunkten, die von Krystal als patientenrelevant eingeschätzt werden, unabhängig davon, ob diese Endpunkte in bewertungsrelevanten Studien tatsächlich erhoben wurden oder nicht. In der folgenden Tabelle 4-5 sind ausschließlich die patientenrelevanten Endpunkte angegeben, die im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung herangezogen werden, weil aus der relevanten RCT GEM-3 Daten dazu vorliegen. Für diese Endpunkte wird in den darauffolgenden Abschnitten 4.2.5.2.3.1.1 bis 4.2.5.2.3.1.6 die Patientenrelevanz und die Validität diskutiert. Da nur eine randomisierte kontrollierte Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, sind die Operationalisierungen der Endpunkte für diese Studie beschrieben, eine Diskussion divergierender Operationalisierungen in verschiedenen Studien entfällt.

In der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), § 2 Abs. 3 und 4, ergibt sich die Patientenrelevanz mittelbar aus der Definition des Nutzens bzw. Zusatznutzens, der sich darstellt als der „patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [8]. Im IQWiG-Methodenpapier wird Patientenrelevanz wie folgt definiert: „Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ [7]. In Anlehnung an die Definition in der AM-NutzenV werden patientenrelevante Endpunkte in der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V regelhaft den

Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit/Verträglichkeit zugeordnet. Diesem Vorgehen wird auch in dem vorliegenden Dossier gefolgt.

Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC

| Kategorie                          | Endpunkt                                                             | Vorgelegte Auswertung                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mortalität                         | Gesamtüberleben                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Todesfälle im Verlauf der Studie</li> </ul>                                                                                                                                                                                                |
| Morbidität                         | Vollständige Wundheilung (Wundverschluss bestätigt nach zwei Wochen) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Vollständige Wundheilung zu Monat 6 (Woche 22&amp;24 oder 24&amp;26)</li> <li>Vollständige Wundheilung zu Monat 3 (Woche 8&amp;10 oder 10&amp;12)</li> <li>Langanhaltende Wundheilung, d. h. Wundheilung zu Monat 3 und Monat 6</li> </ul> |
|                                    | Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung von Woche 1 bis Monat 6</li> </ul>                                                                                                                                                                                             |
|                                    | Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung von Woche 1 bis Monat 6</li> </ul>                                                                                                                                                                                             |
|                                    | Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung von Woche 1 bis Monat 6</li> </ul>                                                                                                                                                                                             |
|                                    | Skindex-29, Symptome                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung von Woche 1 bis Monat 6</li> </ul>                                                                                                                                                                                             |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Skindex-29, Emotion und Funktion                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung von Woche 1 bis Monat 6</li> </ul>                                                                                                                                                                                             |
| Sicherheit/Verträglichkeit         | Gesamtraten                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit Ereignis</li> </ul>                                                                                                                                                                                                          |
|                                    | Spezifische unerwünschte Ereignisse                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit Ereignis</li> </ul>                                                                                                                                                                                                          |

#### 4.2.5.2.3.1 Beschreibung der Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität

##### 4.2.5.2.3.1.1 Gesamtüberleben (Kategorie: Mortalität)

Der „patientenrelevante therapeutische Effekt [...] hinsichtlich [...] der Verlängerung des Überlebens“ [8] wird über das Gesamtüberleben, d. h. die Beobachtung und Auswertungen von Todesfällen erfasst. Das Gesamtüberleben ist per definitionem patientenrelevant.

DEB ist eine schwerwiegende Erkrankung. Je nach Ausprägung der Erkrankung und Folgekomplikationen ist das Mortalitätsrisiko der Patienten stark erhöht. Die häufigsten Todesursachen unterscheiden sich nach Alter der Patienten und EB-Subtyp. DEB-Patienten (Zielpopulation von B-VEC) haben ein stark erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome, gerade im Erwachsenenalter ist ein hoher Anteil an Patienten davon betroffen (s. Modul 3 [23, 28]). Plattenepithelkarzinome entstehen zum einen aufgrund der gestörten Wundheilung und der Chronifizierung nicht verheilender Wunden, zum anderen wird jedoch auch diskutiert, dass unmittelbar das Fehlen von Kollagen VII das Entstehen dieser Karzinome begünstigt [29, 30]. Patienten mit schwerer generalisierter RDEB versterben oft im jungen Erwachsenenalter, eine häufige Todesursache sind bei diesen Patienten bösartige Plattenepithelkarzinome [31, 32]. Für kleine Kinder mit schweren Formen von Epidermolysis bullosa ist Sepsis eine häufige

Todesursache [33, 34]. Je höher die Wundlast eines Patienten ist und je komplizierter und größer besonders chronische Wunden sind, desto größer ist auch das Risiko für das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen oder einer Wundinfektion bzw. Sepsis. Daher wird langfristig durch die B-VEC-Behandlung ein relevanter Effekt auf die Mortalität erwartet. Ein signifikanter Mortalitätsunterschied zwischen Behandlungsgruppen wird innerhalb der Zeit, die von einer klinischen Studie abgedeckt wird, jedoch nicht erwartet.

Das Gesamtüberleben ist in der Studie GEM-3 nicht als separater Endpunkt definiert, sondern wird im Rahmen der Sicherheitsbewertung erfasst. Dieses Vorgehen entspricht dem Standardvorgehen bei Indikationen, in denen nicht mit einem zeitnahen Versterben der Patienten zu rechnen ist. Es handelt sich um ein objektives, finales Ereignis. Die Dokumentation der Todesfälle inklusive Todesursachen wird als valide Definition des Endpunktes eingestuft.

#### **4.2.5.2.3.1.2 Vollständige Wundheilung (Kategorie: Morbidität)**

Der „patientenrelevante therapeutische Effekt [...] hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands“ [8] wird anhand der spezifischen Symptomatik der Zielpopulation bewertet.

Die DEB ist charakterisiert durch eine extreme Fragilität der Haut (s. Modul 3.2). Durch den zugrundeliegenden Gendefekt und die daraus folgende gestörte Verankerung der Haut bilden sich schon bei geringer Belastung Blasen, die zu offene Wunden führen, die schmerzhaft sind, sich entzünden können und zudem schlecht verheilen. Chronische Wunden und Narbenbildung haben schwerwiegende Konsequenzen für die Patienten. Die Wundbelastung hat für die Patienten direkte Effekte (u. a. Schmerzen, Infektionen, Mangelernährung) und Folge-Auswirkungen (z. B. Vernarbungen, Verwachsungen (Pseudosyndaktilie), Kontrakturen, Plattenepithelkarzinome, Anämie, Gedeihstörungen). Die Wundheilung und die Vermeidung von offenen Wunden sind daher zwei wesentliche Therapieziele in der Behandlung der DEB und aus Sicht der Patienten von höchster Relevanz [22, 23, 26, 35]. Bei Studien zur Wundbehandlung sollte der vollständige Wundverschluss daher immer als Endpunkt erhoben werden [21].

#### *Definition der Wundheilung*

Der Endpunkt „vollständige Wundheilung“ war in der Studie GEM-3 operationalisiert als 100%iger Verschluss der zu Studienbeginn definierten Studienwunde, d. h., dass eine vollständige Reepithelisierung der ursprünglichen Wunde ohne Drainage vorliegen musste [14, 36]. Der G-BA führte im Rahmen des Beratungsgespräches zu B-VEC aus, dass der so definierte Endpunkt „im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich einen patienten-relevanten Endpunkt“ [13] darstellt. Die Definition der Wundheilung in der Studie GEM-3 entspricht der Wundheilungsdefinition der FDA (Empfehlungen für Studien mit kutanen Ulcera und Brandwunden [5]) und ist nach Einschätzung des G-BA „plausibel“ [13].

Anmerkung: In den FDA-Empfehlungen speziell für EB-Studien wird ausgeführt, dass aufgrund der besonderen Pathophysiologie, dem natürlichen Verlauf der Erkrankung und der niedrigen Prävalenz abweichende Endpunktdefinitionen möglich sind [4]. Vor dem

Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs und der hohen Krankheitslast der DEB-Patienten wäre eine weniger stringente Definition der Wundheilung nachvollziehbar, z. B. die Berücksichtigung eines partiellen Wundverschlusses oder ein Verzicht oder Verkürzung der Dauer, nach der ein Wundverschluss bestätigt werden muss. Aufgrund des Therapieziels der B-VEC-Behandlung eines echten und nachhaltigen Wundverschlusses wurde in der Studie GEM-3 von den strengeren Kriterien der FDA jedoch nicht abgewichen. Übereinstimmend mit diesem Vorgehen bewertet auch der G-BA die vollständige Wundheilung als direkt patientenrelevanten Endpunkt, die Reduktion der Wundfläche jedoch lediglich als supportiv [37].

Die Wundheilung ist in der Studie GEM-3 als binärer Endpunkt operationalisiert, was auch nach Einschätzung des G-BA sinnvoll ist [37]. Um als Ereignis gezählt zu werden, musste der vollständige Wundverschluss in der Studie GEM-3 an zwei Erhebungszeitpunkten im Abstand von zwei Wochen bestätigt sein. Durch diese Operationalisierung ist sichergestellt, dass nur Wunden, die tatsächlich vollständig geschlossen sind, als positiver Behandlungseffekt in die Bewertung eingingen. Lediglich transient bedeckte Wunden ohne echte Wundheilung wurden durch diese Definition nicht als Ereignis in der Auswertung berücksichtigt. Das Studiendesign von GEM-3 und auch die Operationalisierung der Endpunkte wurde zudem unter Berücksichtigung von Erfahrungen aus der Phase-I/II-Studie GEM-1 entwickelt. Die Studienergebnisse (Abbildung 4-2) machen deutlich, dass unter Placebo-Behandlung bzw. BSC ein Zyklus von sich ganz oder teilweise verschließenden Wunden besteht, die sich dann wieder öffnen und der Heilungsprozess von neuem beginnt. Somit würde vor dem Hintergrund einer genetisch bedingten Fragilität der Haut bei Patienten mit DEB und der gestörten Wundheilung mit sich wiederholenden Läsionsbildungen [38, 39] die Erfassung des vollständigen Wundverschlusses nur zu einem einzigen fixen Zeitpunkt zu einem verzerrten Ergebnis führen. Für DEB-Patienten ist das Erreichen eines über zwei Wochen bestätigten vollständigen Wundverschlusses von besonders hoher Relevanz. Aus diesem Grund sieht auch die FDA die vollständige Wundheilung in dieser Operationalisierung als einen der objektivsten und klinisch bedeutsamsten Endpunkterhebungen zur Beurteilung der Wundheilung von chronischen, schwer heilenden Wunden an<sup>6</sup> [5].

---

<sup>6</sup> Im Vergleich z. B. zu einem partiellen Wundverschluss.

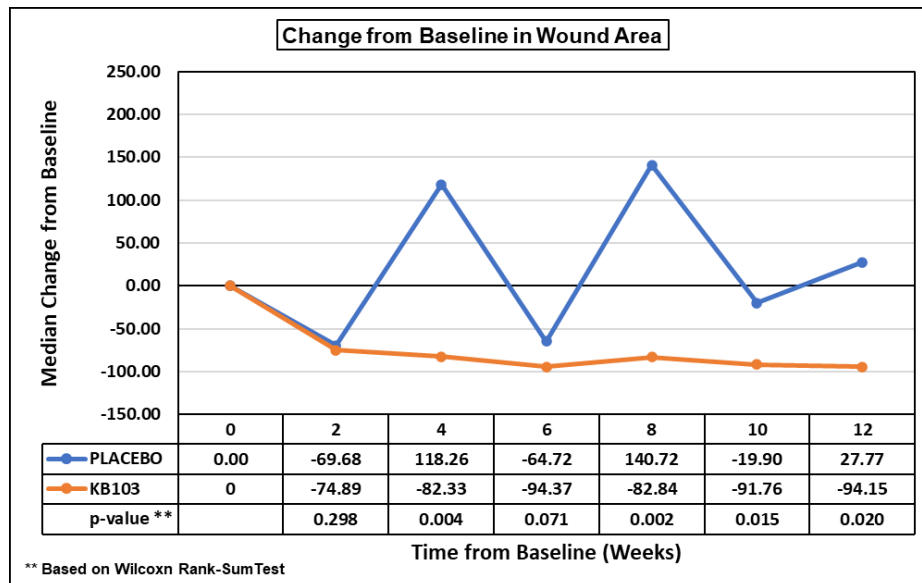


Abbildung 4-2: Veränderung der Wundfläche in der Phase-I/II-Studie GEM-1 [36]

Die Wundheilung wurde durch den Prüfarzt bewertet. Nur in Ausnahmefällen, wenn der Prüfarzt nicht verfügbar war, konnte die Bewertung auch durch eine trainierte und qualifizierte Person, die vorab als Vertretung benannt war, vorgenommen werden. Für die Bildgebung wurde ein Canfield-System verwendet. Die Bewertung der Wunde durch den Prüfarzt erfolgte vor Ort und wurde dann durch einen Abgleich mit 2D- und 3D-Abbildungen bestätigt.

### Erhebungszeitpunkte

Durch das Bereitstellen eines intakten *COL7A1*-Gens ermöglicht die Behandlung mit B-VEC die Bildung von Haut mit funktionellen Ankerfibrillen, wodurch das bei DEB typische schnelle Wiederöffnen der gerade verheilten Wunden verhindert werden soll. Das Potenzial dieses Wirkprinzips wurde bereits in der Studie GEM-1 gezeigt. In der Studie GEM-3 wurden zwei verschiedene Erhebungszeitpunkte mit drei unterschiedlichen Auswertungen definiert: Die vollständige Wundheilung wurde in der Studie GEM-3 zu Monat 6 der Studiendurchführung (primärer Endpunkt; vollständiger Wundverschluss zu Woche 22 und 24 bzw. 24 und 26) und zu Monat 3 der Studiendurchführung (wesentlicher sekundärer Endpunkt; vollständiger Wundverschluss zu Woche 10 und 12 bzw. 8 und 10) beurteilt. Insbesondere die Ergebnisse zur vollständigen Wundheilung zu Monat 6 haben im vorliegenden Anwendungsgebiet eine hohe Aussagekraft über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der Behandlung. Bei DEB-Patienten wird zwischen chronischen Wunden, die sich nicht verschließen, und rekurrenden Wunden, die sich zwar verschließen, aber schnell wieder öffnen, unterschieden [35]. Chronische Wunden stellen in der Behandlung von DEB-Patienten eine spezielle Herausforderung dar. Eine verbindliche Definition, ab wann eine Wunde als „chronisch“ eingestuft wird, gibt es nicht, aber es ist gängige Praxis, Wunden, die sich nach 3 Monaten nicht verschlossen haben, entsprechend zu klassifizieren [40]. Eine bis zum Wundverschluss behandelte und dann am Ende des 6. Monats immer noch verschlossene Wunde lässt auf ein tatsächliches Verheilen der Wunden schließen, was als großer Therapieerfolg zu bewerten ist. Um diese Aussage mit Daten zu unterstützen, wurde als zusätzliche Operationalisierung der

Wundverschluss sowohl zu Monat 3 als auch zu Monat 6 ausgewertet („langanhaltende Wundheilung“). Dies ermöglicht eine Einschätzung darüber, ob die Wunden, die einmal verschlossen waren, 3 Monate später immer noch verschlossen sind.

#### **4.2.5.2.3.1.3 Schmerz bei der Wundbehandlung (Kategorie: Morbidität)**

Schmerz ist grundsätzlich ein für Patienten relevantes und spürbares Ereignis und somit ein direkt patientenrelevanter Endpunkt. DEB ist durch das Auftreten von offenen Wunden charakterisiert, die an sich (Hintergrundschmerz), aber vor allem auch bei Verbandwechsel (prozeduraler Schmerz) Schmerzen verursachen können [27]. Der G-BA hat im Beratungsgespräch zu B-VEC bestätigt, dass sowohl generelle Schmerzen als auch prozedurale Schmerzen relevante Endpunkte bei Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet sind [13]. In der Studie GEM-3 wurden die prozeduralen Schmerzen, d. h. die Schmerzen bei der Wundbehandlung, als Endpunkt erfasst. Ein objektives Messinstrument zur Erfassung des Schmerzes gibt es nicht [21], so dass die Erhebung auf der patientenberichteten Einschätzung des Schmerzes beruht.

Der Schmerz bei der Wundbehandlung wurde in der Studie GEM-3 zu Woche 1 und dann in den Wochen 22, 24 und 26 erhoben. Die Schmerzfragebögen mussten vom Patienten während der Behandlung des primären Wundpaares ausgefüllt werden. Bei Patienten in einem Alter von 6 Jahren oder darüber wurde der Schmerz während der Wundbehandlung mittels einer Visual analogue scale (VAS) bewertet. Bei Patienten, die jünger waren als 6 Jahre, wurde dem Elternteil/Betreuer der FLACC-R-Fragebogen zum Ausfüllen während der Wundbehandlung gegeben. Beide Arten der Erhebung des prozeduralen Schmerzes werden grundsätzlich als valide eingestuft, eine Einschränkung ergibt sich aus dem Studiendesign mit Intrapatienten-Randomisierung, dies wird im Kontext des Verzerrungspotenzials diskutiert.

#### *Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS))*

Für die Bewertung des Schmerzes bei Verbandwechsel wurde von Patienten ab 6 Jahren eine VAS verwendet. Die VAS war 10 cm lang mit Markierungen in 1 cm Abstand. Auf dieser VAS konnten die Patienten das Ausmaß des Schmerzes von 0 cm (kein Schmerz) bis 10 cm (der schlimmste vorstellbare Schmerz) angeben. Die Schmerz-VAS ist somit eine direkte Visualisierung des vom Patienten wahrgenommenen Schmerzes und wird als valide Beurteilung eingestuft.

#### *Faces, Legs, Activity, Cry, Consolability Revised Scale (FLACC-R)*

Patienten in einem Alter von < 6 Jahren wurden als zu jung eingeschätzt, um zu verstehen, wie sie bei der Dokumentation ihres Schmerzes vorgehen sollen. Daher wurde der Schmerz bei der Wundbehandlung bei diesen Studienteilnehmern nicht durch den Patienten selbst, sondern durch ein Elternteil/Betreuer vorgenommen. Bei dem Verbandwechsel jeder primären Wunde wurde dem Kind pro Kategorie des Fragebogens ein Wert von 0, 1 oder 2 zugeteilt, in Abhängigkeit von ihrem Verhalten während der Prozedur. Aus den einzelnen Werten wurde dann ein Gesamtwert berechnet, um festzustellen, in welchem Ausmaß der Patient Schmerz und Unwohlsein erfahren hat. Mit den 5 Kategorien Gesicht, Beine, Aktivität, Weinen,

Tröstbarkeit kann der Gesamtwert Werte von 0–10 annehmen. Höhere Werte entsprechen dabei einer stärkeren Reaktion auf den aufgetretenen Schmerz.

Um die Variabilität in den Bewertungen möglichst gering zu halten, wurde die Bewertung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten immer vom gleichen Elternteil/Betreuer vorgenommen.

Der FLACC-R wurde nicht speziell für DEB-Patienten entwickelt oder validiert. Es ist jedoch ein verbreitetes, akzeptiertes Messinstrument und es liegen Studien zur Validität des Messinstrumentes vor [41-43]. Für den G-BA war das im Nutzenbewertungsverfahren zu Birkenrindenextrakt ausreichend, um die Ergebnisse in die Nutzenbewertung einzubeziehen [44]. Zusätzlich hat der G-BA die Eignung de FLACC-R für die Nutzenbewertung von B-VEC im Beratungsgespräch bestätigt [13].

#### **4.2.5.2.3.1.4 Skindex-29 (Kategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität/Morbidität)**

Der Skindex-29 ist ein validiertes Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das speziell für Hauterkrankungen entwickelt wurde [45-49]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität reflektiert den Einfluss der Erkrankung auf das Leben der Patienten und ist eine direkt patientenrelevante Nutzendimension [8].

Der Skindex-29 umfasst die 3 Domänen Symptome, Funktion und Emotionen [47]. Der Fragebogen besteht aus 29 Fragen, für die die Patienten jeweils 5 Antwortmöglichkeiten haben, die widerspiegeln, wie häufig sie von der beschriebenen Thematik betroffen sind (*never, rarely, sometimes, often, all the time*). Alle Antworten werden auf eine lineare Skala von 0–100 transformiert. Höhere Werte stehen für eine schlechtere Lebensqualität. Der Skindex-29 umfasst 7 Fragen der Domäne Symptome, 10 Fragen der Domäne Emotion und 12 Fragen der Domäne Funktion.

Für den Skindex-29 wurden verschiedene Cut-off-Werte für eine mild, moderat oder schwer eingeschränkte Lebensqualität definiert [50-54]. Im Folgenden ist die Einteilung von Prinsen et al. angegeben [50].

- Bewertung der Symptomskalen.:
  - Ein Punktwert von  $\geq 39$  bedeutet eine mild eingeschränkte, von  $\geq 42$  eine moderat eingeschränkte und von  $\geq 52$  eine schwer eingeschränkte Lebensqualität durch die Symptombelastung [50].

Die mittleren Skindex-29-Baselinewerte der Patientenpopulation in der GEM-3-Studie lag für Symptome bei 64,79 Punkten, was unabhängig von der verwendeten Klassifizierung einer schweren oder sogar extrem schweren Symptomatik entspricht.

- Bewertung der Subskala Emotion:

- Ein Punktwert von  $\geq 24$  bedeutet eine mild eingeschränkte, von  $\geq 35$  eine moderat eingeschränkte und von  $\geq 39$  eine schwer eingeschränkte Lebensqualität in Bezug auf die Subskala Emotion [50].

Die mittleren Skindex-29-Baselinewerte der Patientenpopulation in der GEM-3-Studie lag für Emotion bei 54,82 Punkten, was unabhängig von der verwendeten Klassifizierung einer schweren emotionalen Betroffenheit der Patienten entspricht.

- Funktion:

- Ein Punktwert von  $\geq 21$  bedeutet eine mild eingeschränkte, von  $\geq 32$  eine moderat eingeschränkte und von  $\geq 37$  eine schwer eingeschränkte Lebensqualität in Bezug auf die Funktion [50].

Die mittleren Skindex-29-Baselinewerte der Patientenpopulation in der GEM-3-Studie lag für Funktion bei 51,61 Punkten, was unabhängig von der verwendeten Klassifizierung einer schweren funktionalen Einschränkung der Patienten entspricht.

Der Skindex-29 wurde bei Patienten eingesetzt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 12 Jahre alt waren. Die Erhebung erfolgte in Woche 1 sowie in Woche 26.

Der Skindex-29 ist ein validiertes und etabliertes Messinstrument, das vom G-BA bereits in den Nutzenbewertungen von Mogamulizumab und Brentuximab Vedotin (Wirkstoffe zur Behandlung von kutanen T-Zell-Lymphomen) zur Bewertung herangezogen wurde [55-58].

Analog zu dem Vorgehen des G-BA in den referenzierten Bewertungsverfahren werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse zur Domäne „Symptome“ unter Morbidität angegeben, die Ergebnisse der Domänen „Emotion“ und „Funktion“ hingegen unter gesundheitsbezogener Lebensqualität.

#### **4.2.5.2.3.1.5 Gesundheitszustand mittels EQ-5D 5L VAS (Kategorie: Morbidität)**

Der EQ-5D 5L ist ein standardisierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der von der EuroQoL-Gruppe entwickelt wurde [59]. Mit dem EQ-5D 5L werden 5 Dimensionen der Lebensqualität über 5 Level abgefragt. Aus den Antworten der Patienten ergibt sich eine Wertekombination, die länderspezifisch in einen Indexwert umgerechnet werden können. Dieser Indexwert wird in der frühen Nutzenbewertung regelhaft nicht als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet und in Übereinstimmung mit dem G-BA [13] auch für die Bewertung von B-VEC nicht eingeschlossen. Zusätzlich umfasst die Erhebung die patientenberichtete Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes auf einer visuellen Analogskala. Die visuelle Analogskala des EQ-5D (EQ-5D VAS) wird vom G-BA standardmäßig in die frühe Nutzenbewertung einbezogen, unabhängig vom betrachteten Anwendungsgebiet (u. a. [60-75]). Die Erhebung mittels EQ-5D VAS wird auch bei Patienten

mit DEB und damit im vorliegenden Verfahren als valide Erhebung des Gesundheitszustandes betrachtet. Die EQ-5D VAS wird der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Der EQ-5D 5L inklusive VAS wurde in der Studie GEM-3 bei Patienten eingesetzt, die zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung mindestens 12 Jahre alt waren. Die Erhebung erfolgte in Woche 1 sowie in Woche 26.

Die VAS des EQ-5D ist eine Skala, die Punktwerte von 0 bis 100 annehmen kann, wobei 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand zugeordnet wird und 100 dem besten denkbaren Gesundheitszustand. Allgemein ist der Gesundheitszustand stark altersabhängig, wobei vor allem die Mobilität und die Fähigkeit, den üblichen Aktivitäten nachzugehen, im Alter abnimmt, Schmerzen und allgemeine gesundheitliche Beschwerden nehmen hingegen zu. In der deutschen Bevölkerung haben Personen in einem Alter zwischen 18 und 44 Jahren in der Regel EQ-5D-VAS-Werte von über 80 Punkten [76]. Mit zunehmendem Alter sinken die Werte auf Mittelwerte von 78,5 Punkten für die Altersgruppe 45–54, 72,9 für die Altersgruppe 55–64, 68,6 für die Altersgruppe 65–74 und schließlich 60,5 für Personen von 75 Jahren und älter [76]. Der mittlere Baselinewert von 58,6 Punkten in GEM-3 ist unter Berücksichtigung des jungen Alters der Patienten (12–44 Jahre, Mittelwert: 22,5 Jahre) sehr niedrig.

#### **4.2.5.2.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse (Kategorie: Sicherheit/Verträglichkeit)**

Der „patientenrelevante therapeutische Effekt [...] hinsichtlich der [...] Verringerung von Nebenwirkungen“ [8] wird über die Dokumentation und Auswertung von unerwünschten Ereignissen (UE), die in den relevanten Studien beobachtet wurden, erfasst.

Standardmäßig werden im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die folgenden Ereignisse (Gesamtraten) berücksichtigt [77]:

- Gesamtrate UE (ergänzend)
- Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE)
- Gesamtrate der Abbrüche wegen UE
- Gesamtrate von UE differenziert nach Schweregrad
- Häufige UE
- UE von besonderem Interesse, die vorab definiert waren

Von dem Standardvorgehen wird nicht abgewichen.

#### **Allgemeine Begriffsbestimmungen und Informationen zur Erhebung**

Über den Verlauf der Studie (ab dem Zeitpunkt der ersten Behandlung mit Studienmedikation) wurden unerwünschte Ereignisse beobachtet und dokumentiert. Probanden und Betreuer wurden instruiert, sich aktiv beim Studienzentrum zu melden und unerwünschte Ereignisse zu

melden, wenn diese außerhalb des Studienzentrums auftraten. Probanden wurden bei jeder Visite in offenen Fragen nach ihrem Befinden gefragt.

Als unerwünschtes Ereignis wird jedes nachteilige Vorkommnis in der klinischen Untersuchung angesehen, das bei einem Patienten aufgetreten ist, der die Studienmedikation bekommen hat. Dabei muss das Ereignis nicht notwendigerweise in direktem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Ein unerwünschtes Ereignis konnte somit jegliches ungünstige und unbeabsichtigte Signal (inklusive eines Laborbefundes außerhalb der Norm), Symptom, Erkrankung, oder Verschlechterung einer vorbestehenden Erkrankung sein, welches während des Behandlungszeitraums auftrat. Diese Definition entspricht der allgemeinen Definition unerwünschter Ereignisse, wie sie in Artikel 2, Nr. 32 der europäischen Verordnung zur Durchführung klinischer Studien verankert ist [78]. Analog entsprach auch die Definition der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) der Definition in der Verordnung (Artikel 2, Nr. 33). Demnach waren SUE in der Studie GEM-3 definiert als alle nachteiligen medizinischen Vorkommnisse (unabhängig von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation), welche einer der folgenden Kategorien entsprechen:

- Ereignis mit Todesfolge
- Lebensbedrohliches Ereignis (der Patient war unmittelbar gefährdet zu versterben)
- Hospitalisierung oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes
- Bleibende oder schwerwiegende Behinderung
- Genetischer Defekt oder ein Geburtsfehler

Eine Hospitalisierung, die die regulatorischen Vorgaben für die Einstufung eines SUE erfüllte, war jegliche stationäre Aufnahme, die das ungeplante Verbleiben im Krankenhaus für mindestens eine Nacht bedeutete.

Jedes unerwünschte Ereignis erforderte eine vollständige Beschreibung inklusive des Beginndatums und Maßnahmen, die zur Behandlung ergriffen wurden. Die Schwere des unerwünschten Ereignisses, die Beziehung zur Studienmedikation, sowie das Ergebnis wurden im eCRF dokumentiert. Symptome der Grunderkrankung während des Studienverlaufs oder unzureichende Wirksamkeit wurden nicht als unerwünschtes Ereignis eingestuft, wenn diese sich im Rahmen der normalen Fluktuation der Symptome der DEB oder der erwarteten Progression befanden. Eine signifikante Verschlechterung der bestehenden Symptome wurde hingegen als unerwünschtes Ereignis bewertet.

Eine Veränderung der Laborwerte im Rahmen der Sicherheitsbewertung konnte ein unerwünschtes Ereignis darstellen, wenn dieses vom Prüfarzt als relevant eingestuft wurde oder wenn eine Veränderung von einem Normwert zu einem pathologischen Wert während der Behandlung mit der Studienmedikation beobachtet wurde. In die Bewertung dieser Veränderungen wurden das Ausmaß des Abweichens vom Normwert, die Dauer bis der

Referenzwert wieder erreicht wurde und die Schwankungen des Referenzwertes mit einbezogen. Basierend auf diesen Kriterien und dem klinischen Zustand des Patienten entschied der Prüfarzt, ob ein Laborwert als unerwünschtes Ereignis einzustufen war oder nicht. Bei Vorliegen von pathologischen Laborwerten, die zum Baseline-Zeitpunkt noch nicht vorlagen, wurden so lange Follow-up Laboruntersuchungen durchgeführt bis wieder Normwerte erreicht werden konnten oder bis eine Erklärung für die Werte gefunden wurde.

### **Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse**

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA in der Version 21.1 oder höher kodiert.

Unerwünschte Ereignisse wurden, sofern anwendbar, nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) in der Version 5.0 klassifiziert.

Die unerwünschten Ereignisse wurden in die Schweregrade Grad 1 (mild), Grad 2 (moderat), Grad 3 (schwer) und Grad 4 (lebensbedrohlich) eingestuft. Die Definitionen wurden vom Prüfarzt mit dem Patienten besprochen. Die Einstufung erfolgte durch den Prüfarzt basierend auf den Definitionen, seiner Erfahrung mit DEB-Patienten und der Beschreibung des Ereignisses durch den Patienten.

#### *Definitionen der Schweregrade*

- Mild (Grad 1): Kaum wahrnehmbare Symptome bzw. Symptome, die nicht zu Unwohlsein des Patienten führten. Das unerwünschte Ereignis führte zu keiner Beeinträchtigung der körperlichen Funktion. Für die Behandlung der Symptome bedurfte es keiner Verschreibung von Medikamenten.
- Moderat (Grad 2): Die Symptome waren ausreichend schwer, um dem Patienten Unwohlsein zu verursachen. Die Symptome hatten einen Einfluss auf die Ausführung alltäglicher Aktivitäten. Die Symptombehandlung konnte die Verschreibung von Medikamenten erfordern.
- Schwer (Grad 3): Die Symptome waren von einem solchen Ausmaß, dass sie zu schweren Beschwerden führten. Die Ausübung von Aktivitäten des täglichen Lebens war beeinträchtigt. Die Symptombehandlung konnte die Verschreibung von Medikamenten erfordern.
- Lebensbedrohlich (Grad 4): Definiert als jedwedes unerwünschte Ereignis, das für den Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes ein unmittelbares Sterberisiko darstellt.

Die nachfolgende Tabelle 4-6 gibt den Wortlaut der Schweregrad-Definitionen im Studienbericht („clinical study report“, CSR) an [14]. Dem gegenübergestellt ist der Wortlaut der Schweregrad-Definitionen im CTCAE („common terminology criteria of adverse events“). Trotz Abweichungen in der exakten Wortwahl entsprechen sich die Definitionen der einzelnen Schweregrade.

Tabelle 4-6: Schweregraddefinitionen, CSR vs. CTCAE (Originalfassung: Englisch) [14, 79]

|                                                                                                                  | CSR                                                                                                                                                                                                                 | CTCAE, Version 5.0                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mild (Grad 1)                                                                                                    | „Symptoms were barely noticeable or did not make the subject uncomfortable. The AE did not influence performance or functioning. Prescription drugs were not ordinarily needed for relief of symptom(s).“           | “Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated”                                                             |
| Moderat (Grad 2)                                                                                                 | “Symptoms were of sufficient severity to make the subject uncomfortable. Performance of daily activities was influenced. Treatment of symptom(s) with prescription drugs or therapies may have been needed.”        | “Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL”                                                             |
| Schwer (Grad 3)                                                                                                  | “Symptoms were of sufficient severity to cause the subject severe discomfort. Performance of daily activities was compromised. Treatment for symptom(s) with prescription drugs or therapies may have been needed.” | “Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL” |
| Lebensbedrohlich (Grad 4)                                                                                        | “Any adverse drug event that placed the subject, in the view of the investigator, at immediate risk of death.”                                                                                                      | “Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.”                                                                                                         |
| Grad 5                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                     | “Death related to AE.”                                                                                                                                                  |
| ADL = activities of daily living (Aktivitäten des täglichen Lebens); AE = adverse event (unerwünschtes Ereignis) |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                         |

Sofern zutreffend und möglich, wurden unerwünschte Ereignis spezifisch für die Zielwunde dokumentiert.

Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse wurden vom Prüfarzt in Bezug auf ihren Zusammenhang mit der Studienmedikation beurteilt. Eine der folgenden Einstufungen war möglich:

- Kein Zusammenhang („not related“): Keine Umstände, die einen kausalen Zusammenhang von Studienmedikation und Ereignis vermuten lässt. Eine alternative Ätiologie musste in den medizinischen Unterlagen des Patienten vermerkt werden.
- Zusammenhang unwahrscheinlich („unlikely related“): Wenig Umstände, die einen kausalen Zusammenhang vermuten ließ (z. B. trat das Ereignis nicht in einem angemessenen Zeitraum nach Behandlung mit der Studienmedikation auf) oder es gab einen anderen plausiblen Grund für das Ereignis (z. B. eine andere Erkrankung oder ein Zusammenhang mit einer anderen Medikation).
- Zusammenhang möglich („possibly related“): Es gibt Umstände, die einen Zusammenhang vermuten lassen (z. B. Auftreten innerhalb eines angemessenen Zeitraums nach Behandlung mit der Studienmedikation), aber andere Faktoren könnten

zu dem Ereignis mit beigetragen haben (z. B. eine andere Erkrankung oder ein Zusammenhang mit einer anderen Medikation).

- Zusammenhang („related“): Umstände, die auf einen Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Behandlung mit der Studienmedikation schließen lassen. Andere Gründe als die Verabreichung der Studienmedikation wurden ausgeschlossen und/oder das Ereignis trat bei erneuter Behandlung mit der Studienmedikation wieder auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren im Studienprotokoll nicht prädefiniert [36], im Studienbericht ist das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen gesondert berichtet [14]. Da es sich bei der Studie GEM-3 um eine randomisierte, kontrollierte Studie mit intraindividuellem Randomisierung handelt, ist die Zuordnung von unerwünschten Ereignissen zu einem Behandlungsarm nicht oder nur sehr eingeschränkt möglich. Daher werden im vorliegenden Dossier für eine maximale Transparenz alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse auf PT-Ebene („preferred term“) berichtet und entsprechend ihrer Relevanz bewertet.

#### 4.2.5.2.3.2 Zusammenfassung: Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Tabelle 4-7: Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte, GEM-3

| Endpunkt                                                                           | Patienten-relevanz | Validität | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gesamtüberleben                                                                    | ✓                  | ✓         | Direkte Abbildung der Mortalität, objektive Erhebung.<br>➔ Abschnitt 4.2.5.2.3.1.1                                                                                                                                                                                                                           |
| Vollständige Wundheilung<br>- Monat 6<br>- Monat 3<br>- Langanhaltende Wundheilung | ✓                  | ✓         | Schwerwiegendes Symptom der DEB-Patienten von direkter Patientenrelevanz.<br>Die Operationalisierungen des Endpunktes in der Studie GEM-3 sind gut beschrieben und orientierten sich an der direkten klinischen Relevanz sowie Leitlinien der amerikanischen Zulassungsbehörde.<br>➔ Abschnitt 4.2.5.2.3.1.2 |
| Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)                                               | ✓                  | ✓         | Schmerzen sind patientenrelevante Ereignisse. Die direkte Einschätzung durch den Patienten über eine VAS wird als valide angesehen.<br>➔ Abschnitt 4.2.5.2.3.1.3                                                                                                                                             |
| Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)                                           | ✓                  | ✓         | Schmerzen sind patientenrelevante Ereignisse. Der FLACC-R ist ein validierter Fragebogen, der als für die relevante Patientenpopulation geeignet eingestuft wird.<br>➔ Abschnitt 4.2.5.2.3.1.3                                                                                                               |
| Skindex-29                                                                         | ✓                  | ✓         | Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist von direkter Patientenrelevanz.<br>Der Skindex-29 ist ein validiertes und etabliertes Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Hauterkrankungen.<br>➔ Abschnitt 4.2.5.2.3.1.4                                                         |

| Endpunkt                             | Patienten-relevanz | Validität | Kommentar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------|--------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS | ✓                  | ✓         | Der allgemeine Gesundheitszustand bildet direkt die Morbidität der Patienten ab. Die unmittelbare Einschätzung durch den Patienten über eine VAS wird als valide angesehen.<br>➔ Abschnitt 4.2.5.2.3.1.5                                                                                                                                                         |
| Unerwünschte Ereignisse              | ✓                  | ✓         | Die Dokumentation unerwünschter Ereignisse im Rahmen einer klinischen Studie dient der Identifikation von potenziellen Nebenwirkungen. Nebenwirkungen sind von direkter Patientenrelevanz.<br>Die Definition und Klassifikation der unerwünschten Ereignisse in der Studie GEM-3 erfolgte nach international anerkannten Kriterien.<br>➔ Abschnitt 4.2.5.2.3.1.6 |

#### 4.2.5.2.4 Statistische Analysen

Für die Auswertungen der Morbiditäts-Endpunkte und Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird primär die ITT-Population herangezogen (für durchgeführte Sensitivitätsanalysen s. Abschnitt 4.2.5.4). Die Auswertung der Mortalität sowie der unerwünschten Ereignisse erfolgt auf Basis der Safety-Population.

Tabelle 4-8: Definition der ITT- und der Safety-Population

| Population                                 | Definition                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ITT-Population, Intent-to-treat-Population | Die ITT-Population war definiert als alle Patienten, deren primäre Wundpaare randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie behandelt wurden oder nicht. Die ITT-Population wurde für die primären und sekundären Wirksamkeitsauswertungen sowie für die zusammenfassenden Darstellungen von Baseline-Werten verwendet. |
| Safety Population                          | Die Safety-Population war definiert als alle Patienten, die mit mindestens einer Dosis B-VEC oder Placebo behandelt wurden. Die Safety-Population wurde für alle Sicherheits-/Verträglichkeitsauswertungen herangezogen.                                                                                               |

Für die Auswertungen wurde das Statistical Analysis System SAS® in der Version 9.4 oder höher verwendet. Für nachträglich durchgeführte Berechnungen, die notwendig waren, um die Anforderungen der frühen Nutzenbewertung zu erfüllen (vor allem die Nachberechnung von Relativen Risiken, die im Statistischen Analyseplan (SAP) nicht vorgesehen waren), wurden mit „R“ in der Version 4.3.2 durchgeführt.

#### Binäre Endpunkte

Binäre Endpunkte, die in der Studie GEM-3 erhoben wurden, sind:

- Gesamtmortalität (im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben)
- Vollständige Wundheilung (Monat 6, Monat 3, langanhaltende Wundheilung)

- Unerwünschte Ereignisse

Der primäre Endpunkt der Studie GEM-3 (vollständige Wundheilung zu Monat 6) und der wesentliche sekundäre Endpunkt (vollständige Wundheilung zu Monat 3) stellen binäre Endpunkte dar, deren Analysen im SAP prädefiniert waren [80].

Der Unterschied zwischen B-VEC und Placebo in Bezug auf den vollständigen Wundverschluss zu Woche 22, 24, 26 oder 8, 10, 12 (primärer Endpunkt und wesentlicher sekundärer Wirksamkeitsendpunkt) wurde aufgrund der intra-individuellen Randomisierung mit einem McNemar-Test untersucht (zweiseitiger Test mit  $\alpha = 0,05$ ):

$$X^{2\text{McNemar}} = (B - C)^2 / (B + C)$$

Aufgrund der niedrigen Fallzahl wurde anstatt Approximation unter Annahme einer Normalverteilung ein exakter McNemar-Test verwendet. Der Test folgt einer  $X^2$ -Verteilung mit einem Freiheitsgrad. Bei einer ausreichend kleinen Anzahl diskordanter Paare ( $B+C$ ), d. h. weniger als 6, wurde der McNemar-Test mit einer Kontinuitätskorrektur verwendet. In den primären Wirksamkeitsanalysen wurden fehlende Werte mittels multipler Imputation (MI) ersetzt, unter Generierung von  $m = 10$  verschiedenen plausiblen Werten und der Annahme eines zufälligen Fehlens der Werte (MAR = missing at random) [80].

Die Nullhypothese war die Abwesenheit eines Effektes auf die Wundheilung, d. h.:

$$H_0: \text{Wahrscheinlichkeit}(B) = \text{Wahrscheinlichkeit}(C)$$

Alternativhypothese:  $\text{Wahrscheinlichkeit}(B) \neq \text{Wahrscheinlichkeit}(C)$

Tabelle 4-9: Vierfeldertafel zur Wundheilung

|                    |                                | Placebo                  |                                | Gesamtsumme Reihe |
|--------------------|--------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------|
|                    |                                | Vollständige Wundheilung | Keine vollständige Wundheilung |                   |
| B-VEC              | Vollständige Wundheilung       | A                        | B                              | N1                |
|                    | Keine vollständige Wundheilung | C                        | D                              | N2                |
| Gesamtsumme Spalte |                                | M1                       | M2                             | T                 |

Wenn sich im McNemar-Test ein statistisch signifikantes Ergebnis ergab, wurde die Nullhypothese (kein Behandlungsunterschied) zugunsten der Alternativhypothese verworfen. Prädefiniert war die Berechnung eines Odds Ratios (OR) nach McNemar inklusive 95%-Konfidenzintervall. Zusätzlich ist die prozentuale Differenz des Anteils an Respondern in der B-VEC sowie Placebo-Gruppe angegeben (Risikodifferenz). Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden posthoc zusätzlich Relative Risiken (RR) berechnet.

Die Auswertung der langanhaltenden Wundheilung (vollständige Wundheilung zu Monat 3 und zu Monat 6) erfolgte entsprechend der Auswertung des primären und wesentlichen sekundären

Endpunktes. Die Auswertung war im SAP noch nicht prädefiniert und erst im Studienbericht mit aufgenommen [14, 80].

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in der Studie GEM-3 wurden sowohl im Studienbericht als auch im vorliegenden Dossier deskriptiv dargestellt.

#### *Kontinuierliche Endpunkte*

Kontinuierliche Endpunkte, die in der Studie GEM-3 erhoben wurden, sind:

- Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)
- Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)
- Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS
- Skindex-29

Die Ergebnisse zu Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS) wurden über eine ANCOVA (Analysis of Covariance) analysiert. Das verwendete Modell beinhaltet die Behandlung als fixen Effekt und Baselinewerte als Kovariate. Die Analyse wurde für die Ergebnisse in Woche 22, 24 und 26 durchgeführt.

Als zusätzliche Analyse für das vorliegende Dossier wurde ein MMRM-Modell („Mixed Model Repeated Measures“) zur Auswertung der Schmerz-VAS-Daten herangezogen.

Die Ergebnisse zum Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R) (wenige Patienten), sowie zu EQ-5D VAS und zum Skindex-29 (kein Gruppenvergleich) wurden lediglich deskriptiv dargestellt.

#### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>7</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>8</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>9, 7</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

In die Nutzenbewertung von B-VEC wurde mit GEM-3 eine einzige randomisierte kontrollierte Studie eingeschlossen. Dementsprechend wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

---

<sup>7</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>8</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>9</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Für den primären Endpunkt (vollständige Wundheilung zu Monat 6) und den wesentlichen sekundären Endpunkt (vollständige Wundheilung zu Monat 3) der Studie GEM-3 waren die folgenden Sensitivitätsanalysen vorgesehen:

- Wiederholung der Auswertung der primären Analyse (multiple Imputation) unter Verwendung der mITT- bzw. PP-Population.
- Auswertung der vollständigen Wundheilung zu Monat 6 bzw. Monat 3 unter Verwendung der beobachteten Werte (jeweils für die ITT-, mITT- und PP-Population).

Die Definitionen der Populationen und die Anzahl der jeweils eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 4-20 angegeben. Als ergänzende Analyse war für die vollständige Wundheilung zu Monat 6 und Monat 3 ebenfalls eine Berechnung des Effektes über ein alternatives statistisches Modell vorgesehen: konditionelle logistische Regression mit Alter und Geschlecht als Kovariate und Stratifizierung nach Proband („matched pair“).

Zusätzlich wurden die vorgesehenen Sensitivitätsanalysen um eine Analyse mit einer alternativen Ersetzungsstrategie (Last Observation Carried Forward, LOCF) durchgeführt.

Alle prädefinierten Sensitivitätsanalyse sowie die posthoc ergänzende Analyse wurden entsprechend dem Plan durchgeführt und sind im Rahmen der Ergebnisdarstellung des jeweiligen Endpunktes in Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren

für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

### **Endpunkte, für die Subgruppenanalysen durchgeführt wurden**

In der Studie GEM-3 waren Subgruppenanalysen ausschließlich für den primären Endpunkt (Wundheilung zu Monat 6) und den wesentlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkt (Wundheilung zu Monat 3) prädefiniert.

Zusätzlich wurden die Subgruppenanalysen, die für den primären und wesentlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkt prädefiniert waren, posthoc auch für die Bewertung des Schmerzes bei der Wundbehandlung (VAS) durchgeführt.

Für die Bewertung des Schmerzes bei der Wundbehandlung erfasst über FLACC-R wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Dies begründet sich wie folgt: Der FLACC-R wurde in der Studie GEM-3 ausschließlich bei Patienten in einem Alter  $< 6$  Jahre eingesetzt. Lediglich 4 Patienten erfüllten dieses Kriterium, so dass alle Ergebnisse zum FLACC-R per se von niedriger Aussagesicherheit sind, die Durchführung von Subgruppenanalysen ist nicht sinnvoll.

Für alle Endpunkte, für die kein Gruppenvergleich vorliegt, weil sich die Erhebung auf den gesamten Patienten bezieht, die Randomisierungseinheit in GEM-3 jedoch Wunden waren, und für die entsprechend ausschließlich deskriptive Ergebnisse vorliegen, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Dies betrifft die folgenden Endpunkte: Skindex-29, Gesundheitszustand mittels EQ-5D VAS und Sicherheitsendpunkte (unerwünschte Ereignisse).

### **Untersuchte potenzielle Effektmodifikatoren**

Folgende Subgruppenanalysen wurden durchgeführt:

- Alter ( $\leq 12$  Jahre,  $> 12$  und  $\leq 18$  Jahre,  $> 18$  Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Abstammung (weiß/andere)

Mit den prädefinierten Subgruppenanalysen sind die möglichen Effektmodifikatoren Alter und Geschlecht bereits abgedeckt. Aufgrund der geringen Fallzahl in der Studie ( $N = 31$ ) wurde die Aufteilung in drei Alterskategorien nicht als sinnvoll erachtet und stattdessen eine Aufteilung in pädiatrische ( $< 18$  Jahre) und erwachsene ( $\geq 18$  Jahre) vorgenommen.

Begründung für den Verzicht auf weitere Subgruppenanalysen:

In die Studie GEM-3 wurde eine kleine Patientenpopulation untersucht ( $N = 31$ ), so dass durchgeführte Subgruppenanalysen generell nur eine eingeschränkte Aussagekraft haben. Dementsprechend wurden zusätzliche, nicht prädefinierte, Subgruppenanalysen nicht durchgeführt. Die Studie wurde an 3 Zentren in den USA durchgeführt.

### **Methodik der Subgruppenanalysen**

#### *Binäre Endpunkte (Wundheilung)*

Effektschätzer für die Endpunkte wurden nach der gleichen Methodik berechnet wie die Effektschätzer für die Gesamtpopulation. Die Interaktions-p-Werte für potenzielle Interaktionen auf Subgruppenebene wurden auf Basis eines Heterogenitätstests für Subgruppen getestet, d. h. über einen Q-Test.

#### *Stetige Endpunkte (Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS))*

Die Berechnung der Least-Square Mittelwertdifferenz erfolgte mittels eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix mit Visite als auch Wunden-ID als zufällige Faktoren. Das

Modell beinhaltet den Baseline-Wert der Wundheilung sowie die Interaktion der Subgruppe, der Visite sowie der Behandlung als feste Faktoren. Die Mittelwertdifferenz, das 95-%-Konfidenzintervall und der p-Wert ergeben sich aus dem Kontrast der geschätzten Wundheilungswerte pro Behandlungsarm und der jeweiligen Visite. Der Interaktions-p-Wert wurde mit einem F-Test des Interaktionsterms berechnet.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>10</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>11</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>12</sup> und Rücker (2012)<sup>13</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>14</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

<sup>10</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWiG\\_GMDs\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf).

<sup>11</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

<sup>12</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>13</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

<sup>14</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>15, 16, 17</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>15</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

<sup>16</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

<sup>17</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie               | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt                                  | Therapiearme                        |
|----------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <Studie 1>           | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | 12 Monate                                                       | Medikament A, Medikament B, Placebo |
| GEM-3<br>NCT04491604 | ja (pivotal)               | ja                | abgeschlossen                                  | 26 Wochen                                                       | B-VEC<br>Placebo                    |
| GEM-1<br>NCT03536143 | ja (Dosisfindung)          | ja                | abgeschlossen                                  | Unterschiedlich, bis zu 2 separate Zyklen von maximal 3 Monaten | B-VEC<br>Placebo                    |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

In Tabelle 4-10 sind entsprechend der Vorgaben ausschließlich RCT angegeben, Stand der Information ist der 07.07.2025. Bei der Studie GEM-3 handelt es sich um die pivotale Phase-III-Zulassungsstudie von B-VEC.

Die Studie GEM-1 ist ebenfalls eine randomisierte kontrollierte Studie, die bereits das positive Nutzen-Risiko-Profil zeigt. Es handelt sich um die Phase-I/II-Studie, die sowohl für die Dosisfindung als auch für die Planung der Phase-III-Studie die notwendigen Information lieferte.<sup>18</sup>

<sup>18</sup> „Overall, the clinical data observed in the subjects administered BEREMAGENE GEPERPAVEC in this study provided preliminary evidence that BEREMAGENE GEPERPAVEC has a favourable benefit-to-risk profile.

Alle Patienten, die in die Studie GEM-3 eingeschlossen waren, hatten die Möglichkeit, im Anschluss an der nicht randomisierten Verlängerungsstudie B-VEC-EX-02 teilzunehmen. Über die Teilnahme an der Studie hatten die Patienten die Möglichkeit, weiter mit B-VEC versorgt zu werden, solange das Produkt noch nicht kommerziell zur Verfügung stand. Gleichzeitig ermöglichte die längere Beobachtung eine Dokumentation der Wirksamkeit von B-VEC über einen längeren Zeitraum, sowie eine Bewertung potenziell später auftretender unerwünschter Ereignisse. Darüber hinaus erlaubte das Protokoll der Studie B-VEC-EX-02 auch die Teilnahme und damit Behandlung von Patienten, die nicht an der Studie GEM-3 teilnehmen konnten.

Patienten, die kein Interesse an der Teilnahme an dieser Open-Label-Studie hatten, wurden gebeten am Langzeit-Follow-up-Protokoll (KRYSLTFU-01) teilzunehmen, über das sie über fünf weitere Jahre beobachtet werden konnten.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung       | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie                                                   |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GEM-1<br><br>NCT03536143 | Variable Anwendung von B-VEC und abweichend von der Fachinformation, ausreichende Studiendauer unklar |

#### *Kommentar zu GEM-1*

Die Phase-1/2-Studie GEM-1 ist die erste Studie mit B-VEC am Menschen, in der Sicherheit und Wirksamkeit der topischen Anwendung von B-VEC zur Behandlung von DEB untersucht wurde. In der Studie wurde sowohl der Wirkmechanismus von B-VEC auf molekularer Ebene bestätigt (Nachweis der Expression von Ankerfibrillen) als auch ein gutes Nutzen-Risiko-Profil beobachtet (schnelle und nachhaltige Wundheilung bei sehr guter Verträglichkeit (keine Sicherheitssignale)). Die Daten dieser Studie sind wegweisend für die klinische Entwicklung von B-VEC gewesen. Die Bewertung der B-VEC-Behandlung erfolgte in 1–2 separaten Zyklen, wobei jeder einzelne Zyklus mit maximal 12 Wochen für die Bewertung eines Zusatznutzens zu kurz ist. Die Dosierung wurde in der Studie in mehreren Amendments angepasst und erfolgte schließlich alle 2–3 Tage, so wie es für die Patienten hinsichtlich ihres Verbandwechsels passend war. Tatsächlich wurden alle Patienten in der Studie unterschiedlich dosiert (s. Tabelle 4-12), und zwar in der Regel an mehreren Tagen in der ersten Woche und dann erst wieder nach

---

Clinical results supported advancing the development of BEREMAGENE GEPERPAVEC in DEB and provided meaningful insights into the design of the pivotal Phase 3 clinical study with respect to sample size and endpoints.“

einer Pause von einigen Wochen. Dies stellt eine deutliche Abweichung von der maximal einmal wöchentlichen Dosierung dar, die laut Fachinformation von B-VEC vorgesehen ist [12].

Tabelle 4-12: Übersicht über die individuelle Dosierung der Studienmedikation in GEM-1

|                                      | <b>B-VEC Dosierung<br/>(PFU/Wunde/Gabe)</b> | <b>Studientage, an denen eine Administration von B-VEC erfolgte</b>                                                                                                                      |
|--------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Jede Zeile steht für einen Patienten | $\sim 1 \times 10^8$                        | 1, 3, 29, and 30                                                                                                                                                                         |
|                                      | $\sim 1 \times 10^8$                        | 1, 3, 15, 28, 30, and 43                                                                                                                                                                 |
|                                      | $3 \times 10^8$                             | 1, 2, 3, 4, 5, 34, 44, 73                                                                                                                                                                |
|                                      | $6 \times 10^8$                             | 1, 2, 3, 4, 5                                                                                                                                                                            |
|                                      | $3 \times 10^8$                             | 1, 2, 3, 4, 5, 37                                                                                                                                                                        |
|                                      | $3 \times 10^8$                             | 1, 2, 3, 4, 5, 37, and 46                                                                                                                                                                |
|                                      | $2 \times 10^8$ - $8 \times 10^8$           | 1, 4, 6, 8, 11, 13, 15, 18, 29, and 71                                                                                                                                                   |
|                                      | $1 \times 10^8$ - $1.2 \times 10^9$         | 1, 3, 5, 9, 12, 15, 17, and 29                                                                                                                                                           |
|                                      | $3 \times 10^8$ - $8 \times 10^8$           | 1, 5, 8, 10, 12, 15, 33, 61                                                                                                                                                              |
|                                      | $1 \times 10^8$ - $1 \times 10^9$           | 1, 2, 5, 8, 10, 12, 15, 33, and 64                                                                                                                                                       |
|                                      | $1 \times 10^8$ - $5 \times 10^8$           | 1, 2, 5, 8, 10, 12, 15, 33, 37, 38, and 60                                                                                                                                               |
|                                      | $8 \times 10^8$ - $1.57 \times 10^9$        | Cycle 1: 1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, and 25<br>Cycle 2: 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59, and 60 |

Die Studie ist aufgrund der von der EMA-Zulassung deutlich abweichenden Dosierung von B-VEC nicht geeignet, um valide Aussagen über den Zusatznutzen abzuleiten. Die individuelle Beobachtungsdauer der Patienten ist unklar. Daten der Studien können jedoch ergänzend herangezogen werden, um die Aussagen der bewertungsrelevanten Studie GEM-3 zu stützen.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                         | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme                                                               |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| B-VEC-EX-02<br>(Extensionsstudie von GEM-3)<br><br>NCT04917874 | ja (supportiv)             | ja                | abgeschlossen                                  | 112 Wochen<br>(ca. 2 Jahre)    | B-VEC                                                                      |
| KRYS-LTFU-01<br><br>NCT04917887                                | nein                       | ja                | laufend                                        | 5 Jahre                        | B-VEC und andere Gentherapien mit Vektoren von Krystal basierend auf HSV-1 |

#### *Kommentar zu B-VEC-EX-02*

Vergleichbar mit der Relevanz der Studie GEM-1 ist auch die Eignung der Studie B-VEC-EX-02 für die Nutzenbewertung einzustufen: Es handelt sich um eine open-label Langzeitstudie, in die Patienten, die vorher in der Studie GEM-3 behandelt worden waren, weiterbehandelt werden konnten. Nicht alle Patienten entschieden sich für eine Aufnahme in diese Studie, mit 82,2 % (24 von 29 Patienten, die die Studie GEM-3 beendet haben) ist der Anteil jedoch hoch. In der Studie fand zudem keine randomisierte, kontrollierte Behandlung der Patienten mehr statt, so dass die Studie die Einschlusskriterien für die frühe Nutzenbewertung von B-VEC nicht erfüllt. Die Studie ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht unter den RCTs in Tabelle 4-10 gelistet. Dennoch können Daten der Studie für die Nutzenbewertung von B-VEC ergänzend herangezogen werden, da sie über die Studie GEM-3 hinausgehende Informationen liefert: Die Patienten wurden in der Studie B-VEC-EX-02 länger behandelt als in der Studie GEM-3 alleine, so dass sich weitere Anhaltspunkte für das Langzeitsicherheitsprofil ergeben. Des Weiteren liefert die Studie ergänzende Informationen zur Wirksamkeit von B-VEC, z. B. auch Fallberichte zur Behandlung von großen Wunden, die in der Studie GEM-3 mangels fehlender Vergleichswunde nicht als primäre Wunde randomisiert werden konnten.

#### *Kommentar zu KRYS-LTFU-01*

Das Langzeit-Follow-up-Protokoll KRYS-LTFU-01 ist nicht für die Nutzenbewertung von B-VEC relevant und wird auch nicht als ergänzende Information herangezogen. Es handelt sich um eine 5-Jahres-Beobachtungsstudie nicht nur von Patienten, die B-VEC erhalten haben, sondern auch andere Therapien von Krystal mit HSV-1-Grundstruktur. Die Beobachtung ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch laufend.

**4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

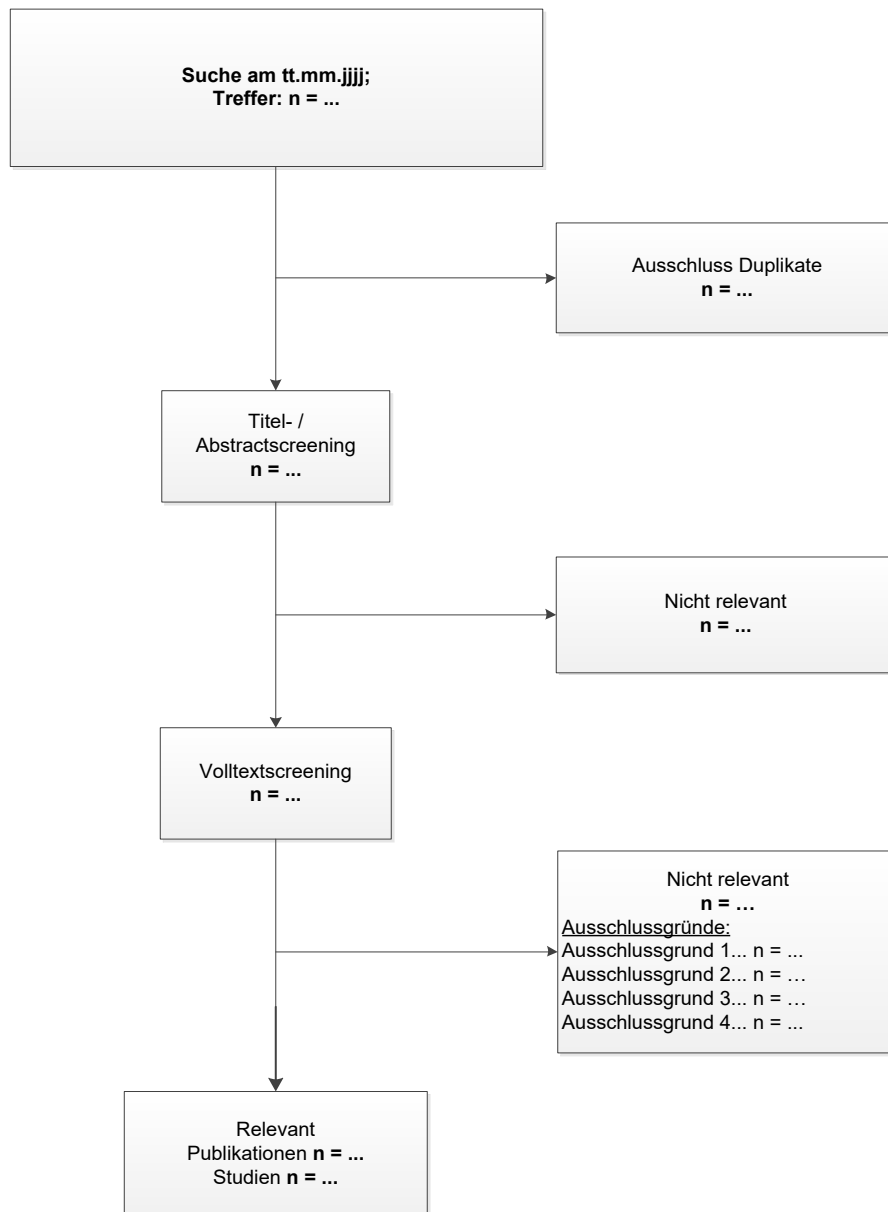


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

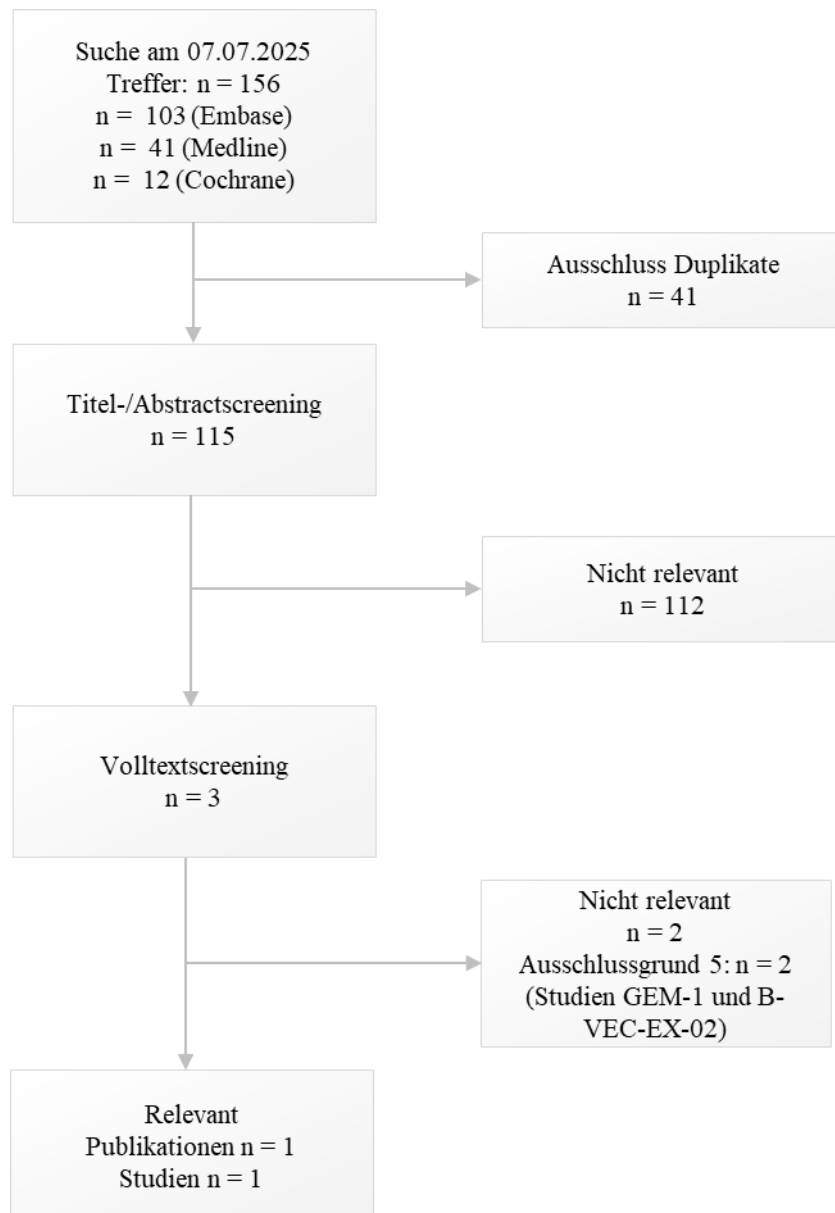


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche (07.07.2025) – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit B-VEC

B-VEC ist eine neuartige Therapie, die von Krystal entwickelt wurde, Studien Dritter liegen zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht vor. Über die systematische Literaturrecherche wurden die Publikationen der Zulassungsstudien GEM-1 und GEM-3 als Treffer erhalten [3, 81]. Die Ergebnisse der Studie B-VEC-EX-02 sind ebenfalls bereits publiziert und wurden als Treffer erhalten [82]. Die Studie GEM-3 ist die einzige bewertungsrelevante Studie, die über die bibliografische Recherche als Treffer erhalten wurde.

Die als relevant eingestufte Publikation Guide et al. 2022 stellt die Volltextpopulation der für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie GEM-3 dar. Dementsprechend handelt es sich prinzipiell um eine relevante Datenveröffentlichung. Krystal liegen zusätzlich zur Publikation auch die Originaldokumente der Studie (Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan,

Studienbericht inklusive Anhänge) vor. Da der Artikel keine über die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen hinausgehenden Daten enthält, wird er nicht direkt als Quelle für die Nutzenbewertung verwendet. Über die Suche im Central Register of Controlled Trials (Cochrane) wurde auch der Registereintrag der Studie GEM-3 gefunden. Hierbei handelt es sich nicht um eine Publikation, der entsprechende Registereintrag wurde über die Registersuche ebenfalls identifiziert und im Rahmen der hier durchgeführten bibliografischen Recherche über A6 (Publikationstyp) ausgeschlossen.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                      | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <Studie 1>                                                                                                                                                                                                                                  | NCT 12345 [6, 7]                                                                                                     | ja                                                                                | nein                                                                    | abgeschlossen                                |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                       | NCT04491604 [83]<br>ICTRP [84]                                                                                       | ja                                                                                | ja                                                                      | abgeschlossen                                |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. |                                                                                                                      |                                                                                   |                                                                         |                                              |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregisterrecherche wurde am 07.07.2025 durchgeführt und ist zu dem Zeitpunkt aktuell.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                  | Relevante Quellen <sup>a</sup>                                                               | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <Studie 1>                                              | Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8]<br>IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9] | Ja                                                                                | Nein                                                                    | Ja                                                                                          |
| GEM-3                                                   | -                                                                                            | -                                                                                 | -                                                                       | -                                                                                           |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA |                                                                                              |                                                                                   |                                                                         |                                                                                             |

Die Studie GEM-3 wurde über die bibliographische Literaturrecherche sowie die Suche in Studienregistern als relevante RCT für die Nutzenbewertung von B-VEC identifiziert. Auf der Internetseite des G-BA findet sich über die Suche mit den Stichworten „Beremagene“, „Beremagen“, „B-VEC“ oder „KB103“ insgesamt zwei Treffer (Suche am 07.07.2025). Es handelt sich um die Zusammenfassende Dokumentation zum Nutzenbewertungsbeschluss der Bewertung von Birkenrindenextrakt (Filsuvez<sup>®</sup>) [85] sowie den Beschluss zur ATMP-Qualitätssicherungsrichtlinie (ein Beschluss nach § 136a Absatz 5 SGB V ist nicht erforderlich) [86]. In dem Nutzenbewertungsverfahren zu Filsuvez<sup>®</sup> wird der Studienregistereintrag der Studie GEM-3 zitiert (clinicaltrials.gov), Studienergebnisse sind nicht dargestellt. Dementsprechend wurden über die Internetseite des G-BA keine relevanten Quellen identifiziert, in welchen Daten der Studie GEM-3 dargestellt sind.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 07.07.2025 durchgeführt.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Studienkategorie                                                |                                              |                             | verfügbare Quellen <sup>a</sup>      |                                                     |                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup><br>(ja/nein) | Studie Dritter<br>(ja/nein) | Studienberichte<br>(ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup><br>(ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup><br>(ja/nein [Zitat]) |
| <b>Placebokontrolliert (Vergleich mit BSC, entspricht dem aktuellen Therapiestandard)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                 |                                              |                             |                                      |                                                     |                                                                    |
| <Studie1>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ja                                                              | ja                                           | nein                        | ja [5]                               | ja [6, 7]                                           | ja [8]                                                             |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ja                                                              | ja                                           | nein                        | Ja [14]                              | Ja [83, 84]                                         | ja [81]                                                            |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> |                                                                 |                                              |                             |                                      |                                                     |                                                                    |

Wie in Abschnitt 4.3.1.1.1 ausgeführt, werden Daten der Studien GEM-1 und B-VEC-EX-02 – soweit sinnvoll – als ergänzende Informationen herangezogen. Eine Kurzbeschreibung dieser beiden Studien erfolgt im Anschluss an die Charakterisierung der Studie GEM-3 im Abschnitt 4.3.1.2.3.

#### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

##### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studie</b> | <b>Studiendesign</b><br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | <b>Population</b><br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad> | <b>Interventionen</b><br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten) | <b>Studiendauer/<br/>Datenschnitte</b><br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung>                                                                                                | <b>Ort und Zeitraum<br/>der Durchführung</b>                                                           | <b>Primärer Endpunkt;<br/>patientenrelevante<br/>sekundäre Endpunkte</b>                                                                                                     |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <Studie 1>    | RCT, doppelblind,<br>parallel                                                                              | Jugendliche und<br>Erwachsene, leichtes<br>bis mittelschweres<br>Asthma   | <Gruppe 1> (n= 354)<br><Gruppe 2> (n= 347)                         | Run-in: 2 Wochen<br>Behandlung: 6<br>Monate<br>1. Datenschnitt:<br>1.7.2015 (z.B.<br>geplante<br>Interimsanalyse)<br>2. Datenschnitt:<br>1.1.2016 (z.B.<br>Anforderung EMA,<br>ungeplant) | Europa (Deutschland,<br>Frankreich, Polen)<br>9/2003 – 12/2004                                         | FEV1;<br>Asthma-Symptome,<br>Exazerbationen,<br>gesundheitsbezogene<br>Lebensqualität,<br>unerwünschte<br>Ereignisse                                                         |
| GEM-3         | RCT, doppelblind,<br>intra-Patienten-<br>Randomisierung<br>(Wundpaare)                                     | Kinder, Jugendliche<br>und Erwachsene                                     | B-VEC (n = 31)<br>Placebo (n = 31)                                 | 26 Wochen<br>Behandlungsdauer +<br>30 Tage Follow-up<br>(Sicherheit)                                                                                                                      | Die Studie wurde in<br>3 Studienzentren in<br>den USA<br>durchgeführt<br>August 2020 –<br>Oktober 2021 | Vollständige<br>Wundheilung zu Monat<br>6; vollständige<br>Wundheilung zu Monat<br>3, Schmerz bei der<br>Wundbehandlung,<br>Skindex-29, EQ-5D,<br>unerwünschte<br>Ereignisse |

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                     | <Gruppe 1>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <Gruppe 2>                | ggf. weitere Spalten<br>mit<br>Behandlungscharakteristika<br>z. B. Vorbehandlung,<br>Behandlung in der<br>Run-in-Phase etc. |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GEM-3                      | Maximale wöchentliche Dosis nach Alter: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 6</math> Monate bis <math>&lt; 3</math> Jahre:<br/>1,6 x 10<sup>9</sup> PFU/Woche</li> <li>• <math>\geq 3</math> Jahre bis <math>&lt; 6</math> Jahre:<br/>2,4 x 10<sup>9</sup> PFU/Woche</li> <li>• <math>\geq 6</math> Jahre:<br/>3,2 x 10<sup>9</sup> PFU/Woche</li> </ul> Die Einheiten wurden nach Wundfläche dosiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 20</math> cm<sup>2</sup>: 4x10<sup>8</sup> PFU/Wunde</li> <li>• 20 – 40 cm<sup>2</sup>: 8x10<sup>8</sup> PFU/Wunde</li> <li>• 40 – 60 cm<sup>2</sup>: 1,2x10<sup>9</sup> PFU/Wunde</li> </ul> | Entsprechendes Placebogel | -                                                                                                                           |
| PFU = Plaque-forming units |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                                                                                                                             |

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Charakteristikum                   | Alle Patienten (N = 31) |
|------------------------------------|-------------------------|
| <b>Studie GEM-3</b>                |                         |
| <b>Alter (Jahre)</b>               |                         |
| Mittelwert (SD)                    | 17,2 (10,70)            |
| Median (Min, Max)                  | 16,1 (1, 44)            |
| <b>Alter nach Kategorie, n (%)</b> |                         |
| $\leq 12$ Jahre                    | 10 (32,3)               |
| $> 12$ Jahre und $\leq 18$ Jahre   | 9 (29,0)                |
| $> 18$ Jahre                       | 12 (38,7)               |
| <b>Alter nach Kategorie, n (%)</b> |                         |
| $< 6$ Jahre                        | 4 (12,9)                |
| $\geq 6$ Jahre                     | 27 (87,1)               |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>           |                         |
| Männlich                           | 20 (64,5)               |
| Weiblich                           | 11 (35,5)               |

| Charakteristikum                              | Alle Patienten (N = 31) |
|-----------------------------------------------|-------------------------|
| <b>Studie GEM-3</b>                           |                         |
| <b>Abstammung, n (%)</b>                      |                         |
| Weiß                                          | 20 (64,5)               |
| Asiatisch                                     | 6 (19,4)                |
| Amerikanisch indianisch oder aus Alaska       | 5 (16,1)                |
| <b>Ethnie, n (%)</b>                          |                         |
| Hispanisch oder lateinamerikanisch            | 16 (51,6)               |
| Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch      | 15 (48,4)               |
| <b>Genotyp, n (%)</b>                         |                         |
| Dominante DEB                                 | 1 (3,2)                 |
| Rezessive DEB                                 | 30 (96,8)               |
| <b>Wundfläche B-VEC, cm<sup>2</sup></b>       |                         |
| Mittelwert (SD)                               | 14,4 (12,7)             |
| Median (Min, Max)                             | 10,6 (2,3, 57,3)        |
| <b>Wundfläche Placebo, cm<sup>2</sup></b>     |                         |
| Mittelwert (SD)                               | 15,6 (12,1)             |
| Median (Min, Max)                             | 10,4 (2,3, 51,5)        |
| <b>Wundfläche der primären Wunde, B-VEC</b>   |                         |
| < 20 cm <sup>2</sup>                          | 23 (74,2)               |
| 20 bis < 40 cm <sup>2</sup>                   | 6 (19,4)                |
| 40 bis 60 cm <sup>2</sup>                     | 2 (6,5)                 |
| <b>Wundfläche der primären Wunde, Placebo</b> |                         |
| < 20 cm <sup>2</sup>                          | 22 (71,0)               |
| 20 bis < 40 cm <sup>2</sup>                   | 8 (25,8)                |
| 40 bis 60 cm <sup>2</sup>                     | 1 (3,2)                 |

Zur Auswertung der Studiendaten wurden in der Studie GEM-3 vier verschiedene Studienpopulationen definiert: ITT-, Safety-, mITT- und PP-Population (Tabelle 4-20).

Tabelle 4-20: Analysepopulationen in der Studie GEM-3

| Population                                 | Definition                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | N  |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ITT-Population, Intent-to-treat-Population | Die ITT-Population war definiert als alle Patienten, deren primäre Wundpaare randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie behandelt wurden oder nicht. Die ITT-Population wurde für die primären und sekundären Wirksamkeitsauswertungen sowie für die zusammenfassenden Darstellungen von Baseline-Werten verwendet. | 31 |

| Population                                           | Definition                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | N  |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Safety Population                                    | Die Safety-Population war definiert als alle Patienten, die mit mindestens einer Dosis B-VEC oder Placebo behandelt wurden. Die Safety-Population wurde für alle Sicherheits-/Verträglichkeitsauswertungen herangezogen.                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 31 |
| mITT-Population, modified Intent-to-treat-Population | Die mITT-Population umfasste alle Patienten, deren Wunden randomisiert wurden, mindestens eine Behandlung mit B-VEC oder Placebo erhalten haben und für die mindestens eine Bewertung nach Baseline für den primären Endpunkt vorlag. Die mITT-Population wurde für eine Sensitivitätsanalyse der primären und wesentlichen sekundären Wirksamkeitsanalysen herangezogen.<br><br>Aus der mITT-Population wurden 2 Patienten ausgeschlossen, die die Studie vor der Bewertung in Woche 24 abgebrochen haben. | 29 |
| PP-Population, Per-Protokoll-Population              | Die Per-Protokoll-Population umfasst alle Patienten der Safety-Population, die die Studie ohne größere Protokollverletzungen abgeschlossen haben. Die PP-Population wurde für eine Sensitivitätsanalyse der primären und wesentlichen sekundären Wirksamkeitsanalysen herangezogen.                                                                                                                                                                                                                         | 24 |

Drei Patienten haben die Studie GEM-3 frühzeitig beendet, jeweils zu Woche 6, Woche 12 und Woche 24. Für keine dieser Studienabbrüche war ein Zusammenhang mit der Studienmedikation anzunehmen. Für den Patient mit Abbruch zu Woche 6 entschied der Prüfarzt, dass eine weitere Studienteilnahme nicht im besten Interesse des Patienten war, weil es sich für den Patienten als zu schwierig erwies, die Studienvisiten zu planen und wahrzunehmen. Zwei weitere Patienten entschieden sich aus logistischen Gründen dafür, die Studie frühzeitig zu beenden: ein Patient zog an einen anderen Wohnort, um zum College gehen zu können, und für einen weiteren Patienten erwiesen sich Flugreisen in Zeiten der COVID-19-Pandemie als zu aufwendig. Für den Patienten mit Studienabbruch in Woche 24 liegen noch Daten zur Wundheilung in Monat 6 vor, für den Patienten, der die Studie in Woche 12 beendet hat, liegen Daten zu Monat 3 vor.

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Die Studie GEM-3 ist eine multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-3-Studie mit intraindividuieller Randomisierung von B-VEC zur topischen Behandlung von DEB-Patienten mit offenen Wunden. Die Behandlung mit B-VEC bzw. Placebo erfolgt in der Studie GEM-3 zusätzlich zu BSC.

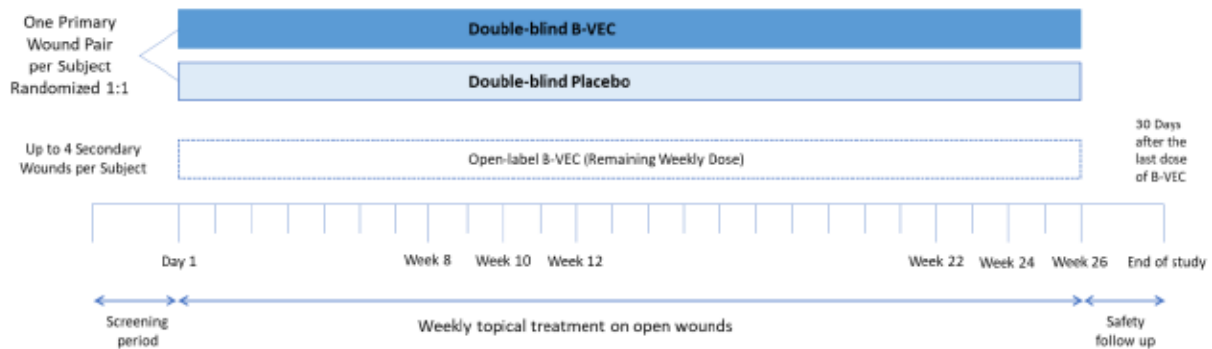


Abbildung 4-5: Design der Studie GEM-3

Der Prüfarzt selektierte pro Patient zwei passende Wunden (primäres Wundpaar), die in Bezug auf Größe, Lokalisation/anatomische Region und Aussehen eine große Ähnlichkeit aufwiesen. Das so bestimmte Wundpaar wurde randomisiert einer Behandlung zugeteilt, so dass eine Wunde wöchentlich mit topischem B-VEC und die andere Wunde mit Placebo behandelt werden konnte.

31 Patienten (20 männliche und 11 weibliche Patienten) in einem Alter von 1 bis 44 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen, das mediane Alter betrug 16 Jahre. 19 Patienten (61 %) waren pädiatrische Patienten (18 Jahre oder jünger), 10 Patienten waren zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie  $\leq 12$  Jahre alt. Alle eingeschlossenen Patienten hatten sowohl eine klinische Diagnose DEB, charakterisiert durch Blasenbildung, Wunden und Narben, sowie eine Bestätigung der Erkrankung über einen genetischen Test.

Die Dosis, mit denen das primäre Wundpaar wöchentlich behandelt wurde, ergab sich aus der Wundfläche zur Baseline (Tabelle 4-21).

Tabelle 4-21: Dosierung pro Wunde in Abhängigkeit von der Größe der Wunde<sup>a</sup>

| Wundfläche                                                                                                                                             | Dosis                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| < 20 cm <sup>2</sup>                                                                                                                                   | 4 x 10 <sup>8</sup> PFU/Wunde   |
| 20–40 cm <sup>2</sup>                                                                                                                                  | 8 x 10 <sup>8</sup> PFU/Wunde   |
| 40–60 cm <sup>2</sup>                                                                                                                                  | 1,2 x 10 <sup>9</sup> PFU/Wunde |
| PFU = Plaque-forming units<br>a: Die B-VEC-Dosierung und -Applikation sind in praktischer Übereinstimmung mit den Angaben in der Fachinformation [12]. |                                 |

In den Fällen, in denen sich eine Wunde des primären Wundpaares vollständig verschlossen hatte, wurde die wöchentliche Behandlung für diese Wunde gestoppt. Sollte sich jedoch eine

benachbarte Wunde (ca. 2–3 cm von der ursprünglich behandelten Wunde entfernt) geöffnet haben, konnte diese benachbarte Wunde behandelt werden, auch wenn die primäre Wunde als „verschlossen“ eingestuft worden war. Die wöchentliche Behandlung einer einmal verschlossenen Wunde konnte wieder aufgenommen werden, wenn der Prüfarzt in einer späteren Visite zu der Einschätzung kam, dass die Wunde wieder offen war. Dieses Behandlungsschema wurde durchgehend über die 26 Wochen der Behandlungsphase verfolgt.

Zusätzlich zum primären Wundpaar, konnte der Prüfarzt weitere – sekundäre – Wunden (ohne „Matching“) wählen, die unverblindet mit B-VEC behandelt werden konnten. Dabei durfte die Gesamtdosis die maximale wöchentliche Dosis nicht überschreiten (Tabelle 4-22).

Tabelle 4-22: Maximale wöchentliche Dosierung abhängig vom Alter des Patienten

| Alter                       | Maximale wöchentliche Dosis     |
|-----------------------------|---------------------------------|
| ≥ 6 Monate bis zu < 3 Jahre | 1,6 x 10 <sup>9</sup> PFU/Woche |
| ≥ 3 Jahre bis zu < 6 Jahre  | 2,4 x 10 <sup>9</sup> PFU/Woche |
| ≥ 6 Jahre                   | 3,2 x 10 <sup>9</sup> PFU/Woche |
| PFU = Plaque-forming units  |                                 |

Die zur Behandlung der sekundären Wunden verfügbare Dosis wurde als Differenz der maximalen wöchentlichen Dosis und der wöchentlichen Dosis, die zur Behandlung des primären Wundpaares benötigt wurde, berechnet. Die zum Baseline-Zeitpunkt für die sekundären Wunden festgelegte verfügbare Dosis blieb über den gesamten Zeitraum der Studie konstant. Vergleichbar mit dem Vorgehen bei der Behandlung des primären Wundpaares war auch bei der Behandlung der sekundären Wunden die verwendete Dosis von der Größe der Wunde abhängig (Tabelle 4-21). Analog zu dem Vorgehen bei der Behandlung der primären Wunden konnte auch hier in dem Fall, dass sich während der Behandlung einer sekundären Wunde eine benachbarte Wunde (ca. 2–3 cm Abstand von der ursprünglich ausgewählten Wunde) öffnete, diese benachbarte Wunde behandelt werden, auch wenn die ursprünglich behandelte sekundäre Wunde als „verschlossen“ eingestuft worden war. Wunden, die nicht direkt erkrankungsbedingt „natürlich“ aufgetreten waren, wie z. B. Operationswunden, waren als Zielwunden ausgeschlossen.

Die Wundflächen der primären und sekundären Wunden zur Baseline wurden vom Prüfarzt mittels „Canfield photography quantitation“ bestimmt. Die Bewertung des Wundverschlusses durch den Prüfarzt erfolgte in den Wochen 8, 10, 12, 22, 24 und 26 für die primären Wundpaare (primärer und wesentlicher sekundärer Endpunkt). Studienvisiten wurden zum Screening-Zeitpunkt durchgeführt und dann wöchentlich über 26 Wochen gefolgt von einem Follow-up zur Erfassung der Sicherheit 30 Tage (± 4 Tage) nach der letzten B-VEC-Behandlung.

Nach der letzten Visite (entweder Visite zum Sicherheits-Follow-up oder „Early termination“-Visite im Fall eines frühzeitigen Ausscheidens aus der Studie) hatten die Patienten die Möglichkeit, in die offene Verlängerungsstudie B-VEC-EX-02 eingeschlossen zu werden. Patienten, die kein Interesse an der Teilnahme hatten, wurden gebeten, am Langzeit-Follow-

up-Protokoll (KRYSLTFU-01) teilzunehmen, über das sie über 5 weitere Jahre beobachtet werden konnten.

Neben der Behandlung der Patienten mit B-VEC bzw. Placebo stand den Patienten eine sachgerechte supportive Behandlung ihrer Erkrankung zur Verfügung („Best supportive care“, BSC). Eingeschränkt war lediglich die zusätzliche Behandlung der Zielwunden, d. h. eine Behandlung der Zielwunden mit anderer Medikation als B-VEC oder Placebo war nur dann erlaubt, wenn dies im Vorfeld durch den Prüfarzt freigegeben war. Arzneimittel, die von Patienten während der Studie verwendet wurden, umfassten (keine abschließende Auflistung): Eisenpräparate, Erythropoietin und Erythrozytenkonzentrate zur Behandlung von Anämie, Antihistaminika zur Behandlung von Juckreiz, Protonenpumpenhemmer bei Auftreten von gastroösophagealer Refluxkrankheit, Schmerzmittel, Glukokortikoide, Antibiotika zur Behandlung von Hautinfektionen. Somit ist – wie vom G-BA für die adäquate Umsetzung von BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgegeben – „eine symptomatische Behandlung des Schmerzes und Juckreizes, eine antimikrobielle Therapie sowie sofern erforderlich eine Therapie mit Glukokortikoiden möglich“ [13].

Die Studie GEM-3 wurde in 3 Studienzentren in den USA durchgeführt, die Expertise in der Behandlung von Patienten mit Epidermolysis bullosa besitzen. Auch in Deutschland werden Patienten mit DEB überwiegend in spezialisierten Zentren behandelt, da die Behandlung die Interaktion von einem interdisziplinären Behandlungsteam benötigt (s. auch Ausführungen in Modul 3). Es handelt sich zudem um eine genetische Erkrankung, für die keine Unterschiede z. B. in Bezug auf verschiedene Ethnien bekannt sind. Es wird insgesamt von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie     | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung          |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|            |                                               |                                 | Patient              | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>                          | <ja / nein / unklar>            | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>                      |
| GEM-3      | Ja                                            | Ja                              | Ja                   | Ja                   | Ja                                    | Ja                      | niedrig                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### 4.3.1.2.2.1 Begründung der Einschätzung

Bei der Studie GEM-3 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von B-VEC bei Patienten mit DEB untersucht wurden. Pro Patient wurde ein primäres Wundpaar randomisiert entweder mit B-VEC- oder mit Placebo-Gel behandelt. Die Wahl von Wunden und nicht Patienten als Randomisierungseinheit gewährleistet eine maximale Vergleichbarkeit der Wunden, dies trägt insbesondere der großen genetischen Variabilität der Erkrankung Rechnung. Interindividuelle Unterschiede im Allgemeinzustand und der generellen Wundheilung führen so zu keiner relevanten Verzerrung des Studienergebnisses. Die Zuteilung wurde verdeckt gehalten, so dass weder der Patient noch der Prüfarzt wussten, welche Wunde mit B-VEC und welche Wunde mit Placebo behandelt wurde. Es liegen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Weitere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene erhöhen würden, wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird somit als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.2.2.2 Kommentar zum Studiendesign

Die Wahl von Wunden als Randomisierungseinheit stellt eine Besonderheit der GEM-3-Studie dar, die sich aus dem Anwendungsgebiet ergibt. Es handelt sich um ein sehr vulnerables Patientenkollektiv: die Patienten sind oft sehr jung mit einer sehr schwerwiegenden Erkrankung, die durch mechanische Belastungen verschlimmert wird. Die Vermeidung des Entstehens von neuen Wunden ist ein Schwerpunkt im Umgang mit und im Alltag dieser Patienten. Belastungen durch eine klinische Studie, d. h. Anreise zum Studienzentrum und zusätzliche Untersuchungen stellen für die Patienten ein individuelles Risiko dar, welches einer genauen Abwägung bedarf [87]. Alle Patienten, die an der Studie teilnahmen, konnten auch von der Behandlung profitieren, was bei einer Randomisierung von Kindern mit DEB in eine Placebogruppe nicht gegeben gewesen wäre. Mit B-VEC steht für die Patienten erstmals eine kausale, nicht rein supportive Therapie zur Verfügung [1], dessen Wirkprinzip mit der Studie GEM-1 bereits gezeigt war. Zusätzlich ergibt sich aus der topischen Anwendung mit dem Nachweis keiner relevanten systemischen Aufnahme eine hohe Sicherheit in der Anwendung,

die eine Nutzen-Risiko-Bewertung auch ohne separate Kontrollgruppe ermöglicht. Studienteilnehmer erhielten neben der Behandlung einer Wunde des primären Wundpaares die Gelegenheit auch größere, sekundäre Wunden behandeln zu lassen, die mit keiner anderen Wunde „gematcht“ werden konnten. Durch den Nutzen der Patienten bei Teilnahme an der Studie wurden Belastung und Risiko im Verhältnis vertretbar. Die Erkrankung ist sehr selten. B-VEC wurde von der EMA ein Orphan-Drug-Status zuerkannt und in das PRIME-Programm aufgenommen.

Für eine adäquate Studienplanung kommt erschwerend hinzu, dass das primäre Behandlungsziel der Wundheilung von Faktoren wie z. B. dem Ernährungszustand und dem Grad der Chronifizierung der Wunden stark beeinflusst sind, welche hohen interindividuellen Schwankungen unterliegen. Aufgrund dieser Besonderheit hat sich Krystal während der gesamten Entwicklungsphase sowohl von der FDA als auch von der EMA zu Qualitätsfragen, nicht-klinischen Fragen, aber auch zu klinischen Fragestellungen beraten lassen.

FDA-Empfehlungen nennen die intraindividuelle Randomisierung explizit als eine Möglichkeit, um die genannten Herausforderungen bei seltenen genetischen Hauterkrankungen zu adressieren:

„For some genetically targeted indications (e.g., a genetic skin disease), the use of an intra-subject control design may be useful. Such intra-subject comparisons avoid the problem of variability among subjects that occurs with inter-subject controls. Thus, intra-subject controls can facilitate the assessment of local therapeutic effects and are recommended for consideration when appropriate.“ (aus *“Human Gene Therapy for Rare Diseases”* [6]).

Neben der FDA-Leitlinie *“Human Gene Therapy for Rare Diseases”* [6] wurden auch Empfehlungen aus den Dokumenten *“Epidermolysis Bullosa: Developing Drugs for Treatment of Cutaneous Manifestations”* [4] und *„Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials”* [88] beim Design der Studie berücksichtigt.

Für die Fallzahlberechnung wurden die Beobachtungen aus der Phase-I/II-Studie herangezogen. Es gibt keine anderen Wirkstoffe, die den Hautdefekt der DEB-Patienten korrigieren können und somit auch keine klinischen Studien anderer Wirkstoffe, auf deren Erfahrungswerten das Studiendesign aufbauen konnte. Aus der hohen Ansprechrate der B-VEC-Wunden in der GEM-1-Studie (ca. 80 % vollständiger Wundverschluss im Vergleich zu 0–33 % der Placebo-Wunden) ergab sich eine Anzahl von ca. 30 Patienten.

Vorteile des Studiendesigns und der Fallzahlplanung:

- Die Fallzahlkalkulation basierend auf der Erwartung eines so großen Effektes, wie in der Studie GEM-1 beobachtet, ist einerseits ein Risiko, da dadurch eine klinisch relevante Verbesserung nicht zwingend Signifikanz erreicht. Andererseits ist beim Erreichen des primären Endpunktes unmittelbar ersichtlich, dass eine große, therapierelevante Verbesserung erreicht werden konnte.

- Das intraindividuell randomisierte Design erlaubt eine objektive Erfassung der Wundheilung, ohne dass das Ergebnis durch interpersonelle Unterschiede in der Wundheilung (z. B. aufgrund genetischer Unterschiede oder des allgemeinen Gesundheits- und/oder des Ernährungszustandes) oder der Wundcharakteristika in Frage gestellt werden kann.
- Die Reduktion der Patientenzahl auf die absolut notwendige Anzahl verhindert, dass Patienten mit sehr empfindlicher Haut, großflächigen offenen Wunden und Schmerzen, zusätzlich zu ihren üblichen Alltagseinschränkungen in wöchentlichen Abständen ein Studienzentrum aufsuchen müssen.

Nachteile des Studiendesigns:

- Für sekundäre Endpunkte, für die weniger starke Effekte erwartet werden, können ggf. auch bei klinisch relevanten Unterschieden keine signifikanten Effekte beobachtet werden.
- Endpunkte, die auf der Bewertung Wunden-unabhängiger Aspekte beruhen, können lediglich deskriptiv ausgewertet werden. Ein Gruppenvergleich ist für diese Endpunkte aufgrund des Designs nicht möglich.

#### 4.3.1.2.3 Kurzinformation zu ergänzenden Informationen

Wie im Rahmen der Informationsbeschaffung in Abschnitt 4.3.1.1.1 (Studien des pharmazeutischen Unternehmers) ausgeführt, werden Daten der Studien GEM-1 und B-VEC-EX-02 ergänzend herangezogen, sofern das für einzelne Ergebnisdiskussionen sinnvoll ist. Im Folgenden werden diese beiden Studien kurz vorgestellt.

##### 4.3.1.2.3.1 Studie GEM-1

Die Studie GEM-1 ist eine interventionelle, monozentrische Phase-I/II-Studie mit Randomisierung innerhalb eines Patienten (Randomisierung von Wundpaaren). In die Studie wurden 9 Patienten eingeschlossen. 3 Patienten gingen mit der Behandlung zusätzlicher, anderer Wunden von der ersten in eine nachfolgende Studienphase über, so dass insgesamt ein Set von Daten für 12 Patienten resultiert.

Tabelle 4-24: Baseline-Charakteristika der Patienten in der Studie GEM-1

| Variable                 | Population  |             |
|--------------------------|-------------|-------------|
|                          | Safety      | ITT         |
| n                        | 12          | 11          |
| <b>Alter (Jahre)</b>     |             |             |
| Mittelwert (SD)          | 20,3 (8,05) | 21,3 (7,72) |
| Median                   | 19,5        | 21,0        |
| Min, Max                 | 10, 35      | 13, 35      |
| <b>Geschlecht, n (%)</b> |             |             |

|                                           |          |          |
|-------------------------------------------|----------|----------|
| Männlich                                  | 9 (75,0) | 8 (72,7) |
| Weiblich                                  | 3 (25,0) | 3 (27,3) |
| <b>Abstammung, n (%)</b>                  |          |          |
| Weiß                                      | 12 (100) | 11 (100) |
| Schwarz oder Afroamerikaner               | 0        | 0        |
| Asiatisch                                 | 0        | 0        |
| American Indian or Alaska Native          | 0        | 0        |
| Hawaiianer oder Pazifischer Inselbewohner | 0        | 0        |
| <b>Gebärfähige Frauen, n (%)</b>          |          |          |
| Ja                                        | 3 (25,0) | 3 (27,3) |
| Nein                                      | 9 (75,0) | 8 (72,7) |
| <b>Ethnizität, n (%)</b>                  |          |          |
| Hispanisch oder lateinamerikanisch        | 3 (25,0) | 3 (27,3) |
| Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch  | 9 (75,0) | 8 (72,7) |

Die Studiendauer ist pro Patient variabel und hängt vom Ansprechen im ersten und zweiten Zyklus der Studie ab. Jeder Behandlungszyklus ist maximal drei Monate lang. Der Wundverschluss wird zu Woche 8, 10 und 12 erhoben.

Tabelle 4-25: Wissenschaftliche Fragestellung/Studienziele der Studien GEM-1

| <b>Primäre Studienziele</b>   |                                                                                                                                                                                              | <b>Endpunkte</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sicherheit                    | Bewertung der Sicherheit anhand der Häufigkeit von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der B-VEC-Behandlung im Vergleich zu Placebo                                                           | UE (Inzidenz, Art, Zusammenhang, Dauer und Schweregrad)                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Wirksamkeit                   | Demonstration des Wirkmechanismus einer Korrektur des genetischen Effektes durch Nachweis der Expression von funktionellem COL7, sowie Bildung von Ankerfibrillen nach Behandlung mit B-VEC. | Bewertung der molekularen Korrektur im Zusammenhang mit der COL7-Expression über IF (Immunfluoreszenz) und IEM (Immunelektronenmikroskopie).                                                                                                                                                                              |
|                               | Bewertung des Wundverschlusses in den Wochen 8, 10 und 12                                                                                                                                    | Anteil der Wunden, die sich vollständig verschlossen hatten (definiert als eine Reduktion der Wundfläche um $\geq 90\%$ ), Vergleich B-VEC vs. Placebo.<br>Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss<br>Dauer der Wundheilung (Zeit vom vollständigen Wundverschluss bis zum ersten Wiederöffnen des gleichen Hautareals) |
| <b>Sekundäre Studienziele</b> |                                                                                                                                                                                              | <b>Endpunkte</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Sicherheit                    | Bewertung von Laborwerten, HSV-1/COL7-Antikörper, Vitalzeichen, körperliche Untersuchung.                                                                                                    | Änderungen von Laborwerten, HSV-1/COL7-Antikörper, Vitalzeichen, körperliche Untersuchung.                                                                                                                                                                                                                                |
| Wirksamkeit                   | Bewertung des Behandlungseffektes von B-VEC im Vergleich zu Placebo in Bezug auf                                                                                                             | Veränderungen des IGA                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|  |                                                                             |                                                                                                                  |
|--|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | IGA (Investigator's Global Assessment) und PRO (Patient Reported Outcomes). | Patientenberichtete Schmerzintensität jeder Wunde, die mit B-VEC behandelt wurde im Vergleich zur Placebo-Wunde. |
|--|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### 4.3.1.2.3.2 B-VEC-EX-02

Unter dem B-VEC-EX-02-Protokoll konnten Patienten, die in der Studie GEM-3 behandelt worden waren, zwischen Studienende und Kommerzialisierung des Produktes weiterhin von einer Behandlung profitieren. Insgesamt wurden 47 Patienten in die Studie eingeschlossen, 24 aus der Studie GEM-3 („Rollover“-Patienten) und 23 bis dahin therapienaive Patienten. Die Tatsache, dass 24 von 29 Patienten (82,2 %), die die Studie GEM-3 beendet haben, weiterhin bereit waren, an einer Studie mit regelmäßigen Visiten und Endpunkterhebungen teilzunehmen, spiegelt direkt den hohen Nutzen wider, den B-VEC für die Patienten hat.

Tabelle 4-26: Baseline-Charakteristika der Patienten in der Studie B-VEC-EX-02

| Variable                                           | „Rollover“-Patienten<br>(N = 24) n (%) | B-VEC-naive<br>Patienten<br>(N = 23) n (%) | Alle<br>(N = 47) n (%) |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|
| <b>Alter (Jahre, Zeitpunkt: Visite in Woche 1)</b> |                                        |                                            |                        |
| Mittelwert (SD)                                    | 16,74 (10,124)                         | 16,34 (11,534)                             | 16,54 (10,720)         |
| Median (min; max)                                  | 16,53 (2,04; 34,97)                    | 16,74 (0,51; 45,87)                        | 16,74 (0,51; 45,87)    |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>                           |                                        |                                            |                        |
| Männlich                                           | 18 (75,0)                              | 12 (52,2)                                  | 30 (63,8)              |
| Weiblich                                           | 6 (25,0)                               | 11 (47,8)                                  | 17 (36,2)              |
| <b>Alter nach Kategorien</b>                       |                                        |                                            |                        |
| ≤ 6 Monate                                         | 0                                      | 1 (4,3)                                    | 1 (2,1)                |
| > 6 Monate und ≤ 3 Jahre                           | 1 (4,2)                                | 3 (13,0)                                   | 4 (8,5)                |
| > 3 und ≤ 6 Jahre                                  | 3 (12,5)                               | 1 (4,3)                                    | 4 (8,5)                |
| > 6 und ≤ 12 Jahre                                 | 5 (20,8)                               | 4 (17,4)                                   | 9 (19,1)               |
| > 12 und ≤ 18 Jahre                                | 4 (16,7)                               | 4 (17,4)                                   | 8 (17,0)               |
| > 18 Jahre                                         | 11 (45,8)                              | 10 (43,5)                                  | 21 (44,7)              |
| <b>Alter nach Kategorien</b>                       |                                        |                                            |                        |
| < 3 Jahre                                          | 1 (4,2)                                | 4 (17,4)                                   | 5 (10,6)               |
| ≥ 3 Jahre                                          | 23 (95,8)                              | 19 (82,6)                                  | 42 (89,4)              |
| <b>Abstammung, n (%)</b>                           |                                        |                                            |                        |
| Weiß                                               | 17 (70,8)                              | 15 (65,2)                                  | 32 (68,1)              |
| Schwarz oder Afroamerikaner                        | 0                                      | 2 (8,7)                                    | 2 (4,3)                |
| Asiatisch                                          | 2 (8,3)                                | 2 (8,7)                                    | 4 (8,5)                |
| American Indian or Alaska Native                   | 5 (20,8)                               | 3 (13,0)                                   | 8 (17,0)               |
| Unbekannt                                          | 0                                      | 1 (4,3)                                    | 1 (2,1)                |
| <b>Ethnizität, n (%)</b>                           |                                        |                                            |                        |

| Variable                                 | „Rollover“-Patienten<br>(N = 24) n (%) | B-VEC-naive<br>Patienten<br>(N = 23) n (%) | Alle<br>(N = 47) n (%) |
|------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|
| Hispanisch oder lateinamerikanisch       | 13 (54,2)                              | 8 (34,8)                                   | 21 (44,7)              |
| Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch | 11 (45,8)                              | 15 (65,2)                                  | 26 (55,3)              |
| <b>Gebärfähige Frauen, n (%)</b>         | 3 (12,5)                               | 5 (21,7)                                   | 8 (17,0)               |

Abgesehen von der bestätigten Diagnose DEB (Einschlusskriterium für die Studie) berichteten die Patienten zur Baseline sehr häufig Verstopfung (46,8 %), Juckreiz (42,6 %), Ösophagusstenose (38,3 %), Hautinfektion (36,2 %), Eisenmangelanämie (34,0 %) und Schmerzen (31,9 %) – Symptome und Begleiterkrankungen, die bei DEB-Patienten häufig sind. Die Krankengeschichte der eingeschlossenen Patienten insgesamt war konsistent mit dem Spektrum an Komplikationen, die bei DEB-Patienten erwartet werden, so traten Pseudosyndaktilie, Mikrostomie, Hornhauterosionen, Hautkrebs und Magensonden aufgrund von Mangelernährung auf.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                            | Mortalität            |                             | Morbidity                                                    |                                                                  |                                                                    | Morbidity                            | Gesundheitsbezo-<br>gene<br>Lebensqualität          | Sicherheit/<br>Verträglichkeit |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                   | Gesamt-<br>mortalität | Vollständige<br>Wundheilung | Schmerz bei der<br>Wund-<br>behandlung<br>(VAS) <sup>a</sup> | Schmerz bei der<br>Wund-<br>behandlung<br>(FLACC-R) <sup>b</sup> | EQ-5D VAS<br>(allgemeiner<br>Gesundheits-<br>zustand) <sup>c</sup> | Skindex-29,<br>Symptome <sup>c</sup> | Skindex-29,<br>Emotion und<br>Funktion <sup>c</sup> | Unerwünschte<br>Ereignisse     |
| GEM-3                                                                                                             | Ja                    | Ja                          | Ja                                                           | Ja                                                               | Ja                                                                 | Ja                                   | Ja                                                  | Ja                             |
| a: Patienten $\geq 6$ Jahre (N = 27)<br>b: Patienten $< 6$ Jahre (N = 4)<br>c: Patienten $\geq 12$ Jahre (N = 21) |                       |                             |                                                              |                                                                  |                                                                    |                                      |                                                     |                                |

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

#### 4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GEM-3  | Mortalität ist in der Studie GEM-3 nicht als eigener Endpunkt operationalisiert, sondern von der Definition schwerwiegender unerwünschter Ereignisse umfasst.<br><br>Die Gesamtmortalität wird operationalisiert als die Anzahl bzw. der Anteil der Patienten, die im Verlauf der Studie verstorben sind. |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials<sup>a</sup> für „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Niedrig                               | Ja                          | Ja                                  | Ja                                    | Nein                    | Hoch                          |
| a: Das Verzerrungspotenzial bezieht sich in diesem Kontext darauf, mit welcher Aussagesicherheit aus den Daten Aussagen zum erzielten Effekt des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur Kontrollgruppe BSC getroffen werden können. In die Bewertung fließen eine Reihe unterschiedlicher Aspekte mit ein, die dazu beitragen können, dass das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wird. Ungeachtet dessen kann der Endpunkt valide erhoben sein und in der Gesamtbetrachtung auch ein Zusatznutzen ableitbar sein. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (s. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Behandlung mit B-VEC oder Placebo erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnten nicht identifiziert werden.

Das Versterben eines Patienten ist ein objektives Ereignis, das grundsätzlich einer niedrigen Verzerrung durch äußere Einflussfaktoren unterliegt. Dieser grundsätzlich unverzerrten Erhebung steht entgegen, dass die Randomisierungseinheit der Studie Wunden und nicht Patienten waren, ein Mortalitätsereignis jedoch naturgemäß den gesamten Patienten betrifft. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ als „hoch“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Gesamt mortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | N  | Todesfälle |
|--------|----|------------|
| GEM-3  | 31 | 0          |

In der Studie GEM-3 sind keine Todesfälle aufgetreten.

Patienten mit DEB haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, u. a. bedingt durch das Auftreten bösartiger Plattenepithelkarzinome [31], aber auch Infektionen (Sepsis) und ein allgemein schlechter Gesundheitszustand können das akute Mortalitätsrisiko erhöhen. Da Patienten, die sich zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie einer Chemo- oder Immuntherapie unterzogen oder deren Gesundheitszustand ein Aufsuchen des Studienzentrums unmöglich machte, aus der Studie ausgeschlossen waren [36], wurde im Zeitraum der Behandlung innerhalb der Studie (26 Wochen) kein krankheitsbedingtes Versterben von Patienten erwartet. Diese Erwartung deckt sich mit den beobachteten Studienergebnissen (keine Todesfälle).

Das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen korreliert mit dem Ausmaß und der Chronizität von Wunden [23, 31, 89]. In der Literatur sind molekulare Pfade beschrieben, die plausibel erklären, dass das Fehlen von Kollagen VII ein entscheidender Faktor bei der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen sein kann [29, 30]. Eine Verbesserung der Wundheilung, gerade in dem bisher unerreichten Ausmaß, in dem dies durch die Behandlung mit B-VEC gezeigt werden konnte (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2) sowie die Korrektur der durch das Fehlen von Kollagen VII dysregulierten Pfade, sollte in der Konsequenz daher auch das Mortalitätsrisiko senken. Die Erwartung, dass durch die Behandlung mit B-VEC ein frühzeitiges Versterben von Patienten verhindert werden kann, ist somit plausibel. Die Beobachtungsdauer in der Studie GEM-3 reicht jedoch nicht aus, um diesen Effekt belegen zu können.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine einzige relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC vorliegt (GEM-3).

Die Studie GEM-3 wurde in 3 Studienzentren in den USA durchgeführt, die Expertise in der Behandlung von Patienten mit Epidermolysis bullosa haben. Auch in Deutschland werden Patienten mit DEB überwiegend in spezialisierten Zentren behandelt, da die Behandlung die Interaktion von einem interdisziplinären Behandlungsteam benötigt (s. auch Ausführungen in Modul 3). Es handelt sich zudem um eine genetische Erkrankung, für die keine Unterschiede z. B. in Bezug auf verschiedene Ethnien bekannt sind. Es wird insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

**4.3.1.3.1.2 Vollständige Wundheilung – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Vollständiger Wundheilung“

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GEM-3  | <p>Das primäre Studienziel der Studie GEM-3 war, herauszufinden, ob die topische Behandlung mit B-VEC die Wundheilung im Vergleich zu Placebo verbessert.</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie GEM-3: Anteil an primären Wunden mit vollständiger Wundheilung von Baseline bis zu Woche 22 und 24 oder 24 und 26 („Monat 6“). Der wesentliche sekundäre Endpunkt war die vollständige Wundheilung zu „Monat 3“, d. h. entweder in Woche 8 und 10 oder 10 und 12. Zusätzlich zu dem primären und dem wesentlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkt wurde die langanhaltende Wundheilung bewertet, definiert als eine Auswertung der primären Wunden, die sowohl in Monat 3 als auch in Monat 6 verschlossen waren.</p> <p>Die Wunden wurden vom Prüfarzt beurteilt. Eine vollständige Wundheilung war definiert als 100%iger Wundverschluss exakt der Wundfläche, die zur Baseline ausgewählt wurde. Spezifiziert wurde die Wundheilung als vollständige Reepithelisierung der Haut ohne Drainage. Sollten sich in benachbarten Bereichen zu der primär definierten Wunde neue Wunden gebildet haben, wurden diese nicht in die Beurteilung eingeschlossen.</p> <p>Die Bewertung der Wunden erfolgte nach Entfernen der Wundauflage, aber bevor die Wunde potenziell gestört werden konnte, d. h. durch Markierung, Entnahme von Kulturen für bakterielle Analyse oder Auftragen von Studienmedikation.</p> <p>Responder (Wunde) nach 6 Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wundverschluss in Woche 22 und Woche 24 oder</li> <li>• Wundverschluss in Woche 24 und Woche 26</li> </ul> <p>Eine Wunde wurde nur dann als Responder (vollständiger Wundverschluss) gewertet, wenn die Bewertung an zwei aufeinanderfolgenden Bewertungen im Abstand von 2 Wochen positiv ausfiel.</p> <p>Responder (Wunde) nach 3 Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wundverschluss in Woche 8 und Woche 10 oder</li> <li>• Wundverschluss in Woche 10 und Woche 12</li> </ul> <p>Eine Wunde wurde nur dann als Responder (Heilung) gewertet, wenn die Bewertung an zwei aufeinanderfolgenden Bewertungen im Abstand von 2 Wochen positiv ausfiel.</p> <p>Langanhaltende Wundheilung:</p> <p>Responder (Wunde) zu Monat 3 <u>und</u> Monat 6 (Definition wie zu den einzelnen Zeitpunkten)</p> |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials<sup>a</sup> für „Vollständige Wundheilung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Niedrig                               | Ja                          | Ja                                  | Ja                                    | Ja                      | Niedrig                       |
| a: Das Verzerrungspotenzial bezieht sich in diesem Kontext darauf, mit welcher Aussagesicherheit aus den Daten Aussagen zum erzielten Effekt des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur Kontrollgruppe BSC getroffen werden können. In die Bewertung fließen eine Reihe unterschiedlicher Aspekte mit ein, die dazu beitragen können, dass das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wird. Ungeachtet dessen kann der Endpunkt valide erhoben und in der Gesamtbetrachtung auch ein Zusatznutzen ableitbar sein. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (s. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Behandlung mit B-VEC oder Placebo erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnten nicht identifiziert werden.

Das Studiendesign der Studie GEM-3 ist explizit darauf ausgerichtet, das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Wundheilung auf ein Minimum zu reduzieren. DEB ist eine heterogene Erkrankung und die Wundheilung kann interindividuell unterschiedlich verlaufen. Diese Unterschiede werden durch die intrapersonelle Randomisierung umgangen (Abschnitt 4.2.5.2.3.1.2). Zusätzlich ist die Wundheilung in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden unter Anwendung von strengen Kriterien operationalisiert, nämlich so, dass eine Wunde nur dann als verschlossen gezählt wurde, wenn der Wundverschluss in einem Abstand von zwei Wochen bestätigt werden konnte. Diese strenge Operationalisierung begründet sich in den spezifischen Krankheitscharakteristika: behandlungsbedürftige Wunden bei DEB-Patienten zeichnen sich dadurch aus, dass sie chronisch oder rekurrend sind. Diese Rekurrenz bedeutet, dass sich Wunden zwar verschließen, durch die Fragilität der Haut aber auch schnell wieder öffnen. Einer Verzerrung durch den unterschiedlichen Zustand der Wunden über die Zeit im natürlichen Verlauf der Erkrankung wird durch die Operationalisierung Rechnung getragen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Vollständige Wundheilung“ wird insgesamt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Vollständige Wundheilung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

#### 4.3.1.3.1.2.1 Vollständige Wundheilung zu Monat 6

In Absprache mit der FDA wurde die vollständige Wundheilung zu Monat 6 als primärer Endpunkt der Phase-III-Studie GEM-3 gewählt, weil so das therapeutische Potenzial, welches sich aus dem Wirkmechanismus ergibt, auch in klinischen Daten gezeigt werden kann.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 6“, ITT-Population, multiple Imputation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Behandlung | N  | Responder<br>n (%) | OR<br>[95% KI]        | RR <sup>a</sup><br>[95% KI] | RD %<br>[95% KI]     | p-Wert <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|--------------------|-----------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|
| ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |    |                    |                       |                             |                      |                     |
| Wochen 22 & 24 oder 24 & 26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |    |                    |                       |                             |                      |                     |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | B-VEC      | 31 | 20,9 (67,4)        | 7,27<br>[1,89; 27,88] | 3,23<br>[1,42; 7,33]        | 45,8<br>[23,6; 68,0] | 0,0019              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Placebo    | 31 | 6,7 (21,6)         |                       |                             |                      |                     |
| Wochen 22 & 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |    |                    |                       |                             |                      |                     |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | B-VEC      | 31 | 17,5 (56,5)        | 6,12<br>[1,51; 24,76] | 3,22<br>[1,36; 7,61]        | 39,4<br>[19,8; 58,9] | 0,0027              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Placebo    | 31 | 5,3 (17,1)         |                       |                             |                      |                     |
| Wochen 24 & 26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |    |                    |                       |                             |                      |                     |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | B-VEC      | 31 | 16,8 (54,2)        | 9,32<br>[1,80; 48,38] | 5,02<br>[1,57; 16,04]       | 43,2<br>[23,2; 63,2] | 0,0014              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Placebo    | 31 | 3,4 (11,0)         |                       |                             |                      |                     |
| Quelle: Tabelle 14.2.1.1 [14]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |    |                    |                       |                             |                      |                     |
| Die vollständige Wundheilung ist definiert als 100%iger Wundverschluss exakt der Wundfläche, die zum Baseline-Zeitpunkt als primäre Wunde definiert war. Spezifiziert ist der Wundverschluss als Reepithelisierung der Haut ohne Drainage.                                                                                                         |            |    |                    |                       |                             |                      |                     |
| a: Relative Risiken (RR) waren in der Studie nicht vorgesehen und wurden post hoc berechnet. Fehlende Werte wurden gemäß SAP mit 10 Wiederholungen imputiert. Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [90]. Die Ergebnisse wurden anhand der Rubin-Regel mit der Chi <sup>2</sup> -Statistik gepoolt. |            |    |                    |                       |                             |                      |                     |
| b: Der p-Wert resultiert aus einem exakten McNemar Test des OR. Fehlende Werte wurden unter der Annahme imputiert, dass sie zufällig fehlen, die Ersetzung erfolgte über multiple Imputation. Der p-Wert entspricht dem des OR und wurde dem Studienbericht entnommen.                                                                             |            |    |                    |                       |                             |                      |                     |

Von den 31 primären Wundpaaren, die in der primären ITT-Analyse untersucht wurden, waren nach 6 Monaten 67,4 % der mit B-VEC behandelten Wunden verheilt, im Vergleich zu 21,6 % der mit Placebo behandelten Wunden (p = 0,0019). Der prädefinierte primäre Endpunkt der Studie wurde damit erreicht und es zeigt sich ein deutlicher Behandlungsunterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Bei DEB-Patienten wird zwischen chronischen Wunden, die sich nicht verschließen, und rekurrierenden Wunden, die sich zwar verschließen, aber schnell wieder öffnen,

unterschieden [35]. Dabei ist jede verschlossene Wunde und jeder Tag, an dem eine Wunde verschlossen ist, für die Patienten relevant und summiert sich bei dem betrachteten Patientenkollektiv, deren Leben von Wunden, deren Versorgung und deren Komplikationen bestimmt ist, auf [91]. Eine nach 6 Monaten an zwei Wochen auseinander liegenden Erhebungszeitpunkten verschlossene Wunde lässt auf ein tatsächliches Verheilen der Haut schließen, was entsprechend als großer für die Patienten ausgesprochen relevanter Therapieerfolg zu bewerten ist.

#### *Sensitivitätsanalysen der vollständigen Wundheilung zu Monat 6*

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten das Ergebnis der primären Analyse für den Endpunkt „Vollständige Wundheilung zu Monat 6“.

Die folgende Tabelle 4-34 gibt eine Übersicht über die im SAP prädefinierten und im CSR dargestellten Sensitivitätsanalysen, die zeigen, dass das Ergebnis des primären Endpunktes in Bezug auf die beobachtete Population und das Ersetzen von Werten robust war.

Tabelle 4-34: Übersicht über Sensitivitätsanalysen der vollständigen Wundheilung zu Monat 6 (Woche 22 & 24 oder Woche 24 & 26), die im SAP prädefiniert und im CSR dargestellt sind

| Analyse                                                                 | N  | Responder<br>B-VEC<br>n (%) | Responder<br>Placebo<br>n (%) | OR<br>[95 % KI]                    | RD %<br>[95% KI]     | p-Wert              |
|-------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|----------------------|---------------------|
| <b>Primäre Analyse</b>                                                  |    |                             |                               |                                    |                      |                     |
| ITT-Population, multiple Imputation                                     | 31 | 20,9 (67,4)                 | 6,7 (21,6)                    | 7,27 <sup>a</sup><br>[1,89; 27,88] | 45,8<br>[23,6; 68,0] | 0,0019 <sup>a</sup> |
| <b>Sensitivitätsanalysen</b>                                            |    |                             |                               |                                    |                      |                     |
| <b>Multiple Imputation, abweichende Analysepopulationen</b>             |    |                             |                               |                                    |                      |                     |
| mITT-Population, multiple Imputation                                    | 29 | 19,6 (67,6)                 | 6,3 (21,7)                    | 7,24 <sup>a</sup><br>[1,87; 28,06] | 45,9<br>[23,9; 68,7] | 0,002 <sup>a</sup>  |
| PP-Population, multiple Imputation                                      | 24 | 17,0 (70,8)                 | 6,0 (25,0)                    | 6,94 <sup>a</sup><br>[1,62; 29,69] | 45,8<br>[20,1; 71,6] | 0,007 <sup>a</sup>  |
| <b>Analysen basierend auf den beobachteten Werten<sup>c</sup></b>       |    |                             |                               |                                    |                      |                     |
| ITT-Population, beobachtete Werte                                       | 31 | 19,0 (61,3)                 | 6,0 (19,4)                    | 7,50 <sup>a</sup><br>[1,74; 67,59] | 41,9<br>[20,4; 63,4] | 0,002 <sup>a</sup>  |
| mITT-Population, beobachtete Werte                                      | 29 | 19,0 (65,5)                 | 6,0 (20,7)                    | 7,50 <sup>a</sup><br>[1,74; 67,59] | 44,8<br>[22,2; 67,4] | 0,002 <sup>a</sup>  |
| PP-Population, beobachtete Werte                                        | 24 | 17,0 (70,8)                 | 6,0 (25,0)                    | 6,50 <sup>a</sup><br>[1,47; 59,33] | 45,8<br>[20,1; 71,6] | 0,007 <sup>a</sup>  |
| <b>Multiple Imputation, Berechnung über eine logistische Regression</b> |    |                             |                               |                                    |                      |                     |

| Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | N  | Responder<br>B-VEC<br>n (%) | Responder<br>Placebo<br>n (%) | OR<br>[95 % KI]                    | RD %<br>[95% KI] | p-Wert              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|------------------|---------------------|
| ITT-Population, multiple Imputation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 31 | 20,9 (67,4)                 | 6,7 (21,6)                    | 7,29 <sup>b</sup><br>[1,68; 31,60] | n. b.            | 0,0056 <sup>b</sup> |
| mITT-Population, multiple Imputation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 29 | 19,6 (67,6)                 | 6,3 (21,7)                    | 7,39 <sup>b</sup><br>[1,68; 32,47] | n. b.            | 0,0070 <sup>b</sup> |
| PP-Population, multiple Imputation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 24 | 17,0 (70,8)                 | 6,0 (25,0)                    | 6,50 <sup>b</sup><br>[1,47; 28,80] | n. b.            | 0,0137 <sup>b</sup> |
| <p>a: OR und p-Wert basieren auf einem exakten McNemar Test.</p> <p>b: OR und p-Wert basieren auf einer konditionellen logistischen Regression mit Alter und Geschlecht als Kovariate und einer Stratifizierung nach Proband („matched pair“).</p> <p>c: Für diese Analysen wurden Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder gewertet. OR und p-Wert basieren auf einem exakten McNemar Test.</p> <p>n. b. = nicht berechnet</p> |    |                             |                               |                                    |                  |                     |

Die folgenden Tabellen (Tabelle 4-35 bis Tabelle 4-37) geben die detaillierten Ergebnisse ausgewählter Sensitivitätsanalysen an. Des Weiteren wurden die in Tabelle 4-34 angegebenen Analysen um eine Analyse mit einer alternativen Ersetzungsstrategie und eine Analyse mit einem anderen statistischen Modell ergänzt.

Fazit: Sowohl bei Verwendung der beobachteten Werte als auch bei Verwendung einer alternativen Ersetzungsstrategie (LOCF) als auch bei Verwendung eines anderen statistischen Modells (konditionelle logistische Regression) bleibt der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von B-VEC bestehen.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 6“, mITT-Population, beobachtete Werte (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                      | Behandlung | N <sup>a</sup> | Responder<br>n (%) | OR <sup>b</sup><br>[95% KI] | RR <sup>c</sup><br>[95% KI] | RD % <sup>b</sup><br>[95% KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
|-----------------------------|------------|----------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------|
| mITT-Population             |            |                |                    |                             |                             |                               |                     |
| Wochen 22 & 24 oder 24 & 26 |            |                |                    |                             |                             |                               |                     |
| GEM-3                       | B-VEC      | 29             | 19 (65,5)          | 7,50                        | 3,33                        | 44,8                          | 0,0024              |
|                             | Placebo    | 29             | 6,0 (20,7)         | [1,74; 67,59]               | [1,56; 7,12]                | [22,2; 67,4]                  |                     |
| Wochen 22 & 24              |            |                |                    |                             |                             |                               |                     |
| GEM-3                       | B-VEC      | 29             | 16 (55,2)          | 12,00                       | 3,4                         | 37,9                          | 0,0034              |
|                             | Placebo    | 29             | 5 (17,2)           | [1,78; 513,0]               | [1,53; 7,53]                | [17,9; 58,0]                  |                     |

| Studie         | Behandlung | N <sup>a</sup> | Responder<br>n (%) | OR <sup>b</sup><br>[95% KI] | RR <sup>c</sup><br>[95% KI] | RD % <sup>b</sup><br>[95% KI] | p-Wert <sup>b</sup> |
|----------------|------------|----------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------|
| Wochen 24 & 26 |            |                |                    |                             |                             |                               |                     |
| GEM-3          | B-VEC      | 29             | 15 (51,7)          | 13,00                       | 5,0                         | 41,4                          | 0,0018              |
|                | Placebo    | 29             | 3 (10,3)           | [1,95; 552,5]               | [1,68; 14,92]               | [21,1; 61,7]                  |                     |

Quelle: Tabelle 14.2.1.5 [14]

a: Die ITT-Population umfasst 31 Patienten. Zum Zeitpunkt Monat 3 liegen Daten für 30 Patienten vor, zu Monat 6 für 29. Diese 29 Patienten wurden in die mITT-Population eingeschlossen.

b: Die angegebenen Werte für OR und RD stellen die Ergebnisse der im SAP prädefinierten Sensitivitätsanalysen dar. OR und p-Wert basieren auf einem exakten McNemar Test.

c: Relative Risiken (RR) waren in der Studie nicht vorgesehen und wurden post hoc berechnet. Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [78]. Hierfür wurden nur die Patienten mit Beobachtung eingeschlossen

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 6“, ITT-Population, LOCF-Analyse (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Behandlung | N  | n <sup>a</sup> | Responder<br>n (%) | OR<br>[95% KI]       | RR<br>[95% KI]      | RD<br>[95% KI]       | p-Wert |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|----------------|--------------------|----------------------|---------------------|----------------------|--------|
| ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |    |                |                    |                      |                     |                      |        |
| Wochen 22 & 24 oder 24 & 26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |    |                |                    |                      |                     |                      |        |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | B-VEC      | 31 | 30             | 21 (70,0)          | 8,0<br>[1,84; 34,79] | 3,0<br>[1,51; 5,96] | 0,47<br>[0,25; 0,69] | 0,0022 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Placebo    | 31 | 30             | 7 (23,3)           |                      |                     |                      |        |
| Wochen 22 & 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |    |                |                    |                      |                     |                      |        |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | B-VEC      | 31 | 30             | 18 (60,0)          | 13,0<br>[1,7; 99,37] | 3,0<br>[1,48; 6,08] | 0,4<br>[0,2; 0,6]    | 0,0033 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Placebo    | 31 | 30             | 6 (20,0)           |                      |                     |                      |        |
| Wochen 24 & 26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |    |                |                    |                      |                     |                      |        |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | B-VEC      | 31 | 30             | 16 (53,3)          | 13,0<br>[1,7; 99,37] | 4,0<br>[1,6; 10]    | 0,4<br>[0,2; 0,6]    | 0,0033 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Placebo    | 31 | 30             | 4 (13,3)           |                      |                     |                      |        |
| a: Anzahl Patienten nach LOCF-Imputation von fehlenden Werten. Für einen Patienten lagen bereits zu Monat 3 keine Informationen zur Wundheilung vor, sondern lediglich der Baseline-Wert, so dass es keine „letzte Beobachtung“ gibt, die fortgeschrieben werden kann.<br>Die angegebenen Effektschätzer wurden post hoc berechnet, da eine Berechnung im SAP der Studie nicht vorgesehen war. Die Analyse dient als Sensitivitätsanalyse der primären Auswertung durch Verwendung einer alternativen Ersetzungsstrategie für fehlende Werte (LOCF anstatt multipler Imputation). Die Berechnung der Effektschätzer und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [90]. |            |    |                |                    |                      |                     |                      |        |

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 6“, ITT-Population, Multiple Imputation, konditionelle logistische Regression (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                         | Behandlung | N  | Responder<br>n (%) | OR<br>[95% KI]        | p-Wert  |
|--------------------------------|------------|----|--------------------|-----------------------|---------|
| Wochen 22 & 24 oder 24 & 26    |            |    |                    |                       |         |
| GEM-3                          | B-VEC      | 31 | 20,9 (67,4)        | 7,29<br>[1,68; 31,60] | 0,00559 |
|                                | Placebo    | 31 | 6,7 (21,6)         |                       |         |
| Quelle: Tabelle 14.2.1.10 [14] |            |    |                    |                       |         |

#### 4.3.1.3.1.2.2 Vollständige Wundheilung zu Monat 3

Der wesentliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie GEM-3, die Wundheilung nach drei Monaten, wurde ebenfalls erreicht. Definiert war eine Wundheilung als vollständiger Wundverschluss in Woche 8 und 10 oder Woche 10 und 12. Die Erhebung der vollständigen Wundheilung zu Monat 3 lässt eine Bewertung über den Anteil der verschlossenen Wunden nach einer Beobachtungszeit zu, in der man in einem normalen Wundheilungsprozess einen Wundverschluss erwarten würde, nicht jedoch für chronische Wunden [38]. Durch die Operationalisierung, die einen Wundverschluss an zwei Erhebungszeitpunkten im Abstand von zwei Wochen erforderte, wird sichergestellt, dass nur wirklich verschlossene Wunden als Ereignis gezählt wurden und eine Wunde, die sich sofort wieder geöffnet hat, nicht als positives Ereignis gewertet wurde.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, ITT-Population, multiple Imputation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                     | Behandlung | N  | Responder<br>n (%) | OR<br>[95 % KI]       | RR <sup>a</sup><br>[95 % KI] | RD<br>[95 % KI]      | p-Wert <sup>b</sup> |
|----------------------------|------------|----|--------------------|-----------------------|------------------------------|----------------------|---------------------|
| ITT-Population             |            |    |                    |                       |                              |                      |                     |
| Wochen 8 & 10 oder 10 & 12 |            |    |                    |                       |                              |                      |                     |
| GEM-3                      | B-VEC      | 31 | 21,9 (70,6)        | 9,40<br>[2,47; 35,88] | 3,3<br>[1,50; 7,25]          | 51,0<br>[29,3; 72,6] | 0,0005              |
|                            | Placebo    | 31 | 6,1 (19,7)         |                       |                              |                      |                     |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Behandlung | N  | Responder<br>n (%) | OR<br>[95 % KI]        | RR <sup>a</sup><br>[95 % KI] | RD<br>[95 % KI]      | p-Wert <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|--------------------|------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------|
| Wochen 8 & 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |    |                    |                        |                              |                      |                     |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | B-VEC      | 31 | 14,9 (48,1)        | 3,70<br>[1,01; 13,48]  | 2,29<br>[0,99; 5,31]         | 28,4<br>[6,2; 50,6]  | 0,0396              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Placebo    | 31 | 6,1 (19,7)         |                        |                              |                      |                     |
| Wochen 10 & 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |    |                    |                        |                              |                      |                     |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | B-VEC      | 31 | 21,8 (70,3)        | 11,47<br>[2,82; 46,73] | 3,94<br>[1,70; 9,12]         | 53,9<br>[34,2; 73,6] | 0,0001              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Placebo    | 31 | 5,1 (16,5)         |                        |                              |                      |                     |
| Quelle: Tabelle 14.2.2.1 [14]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |    |                    |                        |                              |                      |                     |
| <p>Die vollständige Wundheilung ist definiert als 100%iger Wundverschluss exakt der Wundfläche, die zum Baseline-Zeitpunkt als primäre Wunde definiert war. Spezifiziert ist der Wundverschluss als Reepithelisierung der Haut ohne Drainage.</p> <p>a: Relative Risiken (RR) waren in der Studie nicht vorgesehen und wurden post hoc berechnet. Fehlende Werte wurden gemäß SAP mit 10 Wiederholungen imputiert. Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [90]. Die Ergebnisse wurden anhand der Rubin-Regel mit der Chi<sup>2</sup>-Statistik gepoolt.</p> <p>b: Der p-Wert resultiert aus einem exakten McNemar Test des OR. Fehlende Werte wurden unter der Annahme imputiert, dass sie zufällig fehlen, die Ersetzung erfolgte über multiple Imputation. Der p-Wert entspricht dem des OR und wurde dem Studienbericht entnommen.</p> |            |    |                    |                        |                              |                      |                     |

70,6 % der mit B-VEC behandelten Wunden waren zu Monat 3 verschlossen, ein entsprechender Effekt wurde hingegen lediglich bei 19,7 % der Wunden, die mit Placebo behandelt wurden, beobachtet. Dies stellt einen deutlichen und signifikanten Behandlungsvorteil von B-VEC dar ( $p = 0,0005$ ).

Die Fallzahlberechnung der Studie GEM-3 beruhte auf Ergebnissen der Phase-I/II-Studie GEM-1 und der dort beobachteten Wundheilung in Woche 8–12. Die entsprechenden Ergebnisse aus GEM-1 sind in der folgenden Tabelle 4-39 angegeben. In den Wochen 8–12 lag der Anteil verheilte Wunden in der B-VEC-Gruppe zwischen 75,0 und 85,7 %, in der Placebo-Gruppe zwischen 0 % und 33,3 %. Für die Powerberechnung wurden Werte von 75 % und 25 % herangezogen. Ein Wundverschluss in Monat 3 wurde in der Studie GEM-3 bei 70,6 % (B-VEC-Behandlung) bzw. 19,7 % (Placebo-Behandlung) der Patienten beobachtet. Die Beobachtung stimmt mit den Erfahrungswerten aus der Studie GEM-1 gut überein, vor allem vor dem Hintergrund, dass der Wundverschluss in der Phase-I/II-Studie weniger stringent definiert war.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, Ergebnisse der Studie GEM-1

| Anzahl verschlossener Wunden/<br>Anzahl behandelter Wunden<br>(%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              |            |                         |                                                      |                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|-------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Zeitpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | B-VEC        | Placebo    | %-Differenz<br>(95%-KI) | p-Wert<br>(Behandlungs-<br>unterschied) <sup>a</sup> | p-Wert<br>(Woche) <sup>b</sup> |
| Woche 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 14/17 (82,4) | 0/8        | 82,4 [64,2; 100,0]      | < 0,0001                                             | 0,1917                         |
| Woche 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 12/16 (75,0) | 2/6 (33,3) | 41,7 [-1,6; 84,9]       |                                                      |                                |
| Woche 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 12/14 (85,7) | 1/7 (14,3) | 71,4 [39,7; 100,0]      |                                                      |                                |
| a: 95-%-Konfidenzintervalle und der p-Wert für den Behandlungsunterschied wurden über den Cochran-Mantel-Haenszel Test, stratifiziert nach verschiedenen Zeitpunkten, berechnet.<br>b: Der p-Wert ergibt sich aus einem Breslow-Day-Test auf Homogenität.<br>Vollständiger Wundverschluss war definiert als $\geq 90$ % Reduktion der Wundoberfläche im Vergleich zum Baseline-Wert. |              |            |                         |                                                      |                                |

*Sensitivitätsanalysen der vollständigen Wundheilung zu Monat 3*

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen (Tabelle 4-40 bis Tabelle 4-44) bestätigten das Ergebnis der primären Analyse für den Endpunkt „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“. Sowohl bei Verwendung der beobachteten Werte als auch bei Verwendung einer abweichenden Ersetzungsstrategie (LOCF) oder einer anderen Patientenpopulation als auch bei Verwendung eines anderen statistischen Modells (konditionelle logistische Regression) bleibt der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von B-VEC bestehen.

Tabelle 4-40: Übersicht über Sensitivitätsanalysen der vollständigen Wundheilung zu Monat 3, die im SAP prädefiniert und im CSR dargestellt sind

| Analyse                             | N  | Responder<br>B-VEC<br>n (%) | Responder<br>Placebo<br>n (%) | OR<br>[95 % KI]                    | RD %<br>[95 % KI]    | p-Wert <sup>a</sup>  |
|-------------------------------------|----|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Primäre Analyse</b>              |    |                             |                               |                                    |                      |                      |
| ITT-Population, multiple Imputation | 31 | 21,9 (70,6)                 | 6,1 (19,7)                    | 9,40 <sup>a</sup><br>[2,47; 35,88] | 51,0<br>[29,3; 72,6] | < 0,001 <sup>a</sup> |

| Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | N  | Responder<br>B-VEC<br>n (%) | Responder<br>Placebo<br>n (%) | OR<br>[95 % KI]                               | RD %<br>[95 % KI]    | p-Wert <sup>a</sup>  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Sensitivitätsanalysen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |                             |                               |                                               |                      |                      |
| <b>Multiple Imputation, abweichende Analysepopulationen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |                             |                               |                                               |                      |                      |
| mITT-Population, multiple Imputation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 29 | 21,0 (72,4)                 | 5,0 (17,2)                    | 11,92 <sup>a</sup><br>[2,83; 50,22]           | 55,2<br>[34,7; 75,6] | < 0,001 <sup>a</sup> |
| PP-Population, multiple Imputation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 24 | 18,0 (75,0)                 | 3,0 (12,5)                    | 19,24 <sup>a</sup><br>[3,23; 114,5]           | 62,5<br>[43,1; 81,9] | < 0,001 <sup>a</sup> |
| <b>Analysen basierend auf den beobachteten Werten</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |                             |                               |                                               |                      |                      |
| ITT-Population, beobachtete Werte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 31 | 21,0 (67,7)                 | 6,0 (19,4)                    | 8,50 <sup>a</sup><br>[2,02; 75,85]            | 48,4<br>[26,7; 70,1] | < 0,001 <sup>a</sup> |
| mITT-Population, beobachtete Werte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 29 | 21,0 (72,4)                 | 5,0 (17,2)                    | 17,00 <sup>a</sup><br>[2,66; 710,5]           | 55,2<br>[34,7; 75,6] | < 0,001 <sup>a</sup> |
| PP-Population, beobachtete Werte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 24 | 18,0 (75,0)                 | 3,0 (12,5)                    | 21,14 <sup>a</sup><br>[4,52; I <sup>c</sup> ] | 62,5<br>[43,1; 81,9] | < 0,001 <sup>a</sup> |
| <b>Multiple Imputation, Berechnung über eine logistische Regression</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |                             |                               |                                               |                      |                      |
| ITT-Population, multiple Imputation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 31 | 21,9 (70,6)                 | 6,1 (19,7)                    | 8,90 <sup>b</sup><br>[2,06; 38,41]            | n. b.                | 0,0034 <sup>b</sup>  |
| mITT-Population, multiple Imputation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 29 | 21,0 (72,4)                 | 5,0 (17,2)                    | 17,00 <sup>b</sup><br>[2,26; 127,7]           | n. b.                | 0,0059 <sup>b</sup>  |
| PP-Population, multiple Imputation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 24 | 18,0 (75,0)                 | 3,0 (12,5)                    | 21,02 <sup>b</sup><br>[4,58; 96,38]           | n. b.                | < 0,001 <sup>b</sup> |
| a: OR und p-Wert basieren auf einem exakten McNemar Test.<br>b: OR und p-Wert basieren auf einer konditionellen logistischen Regression mit Alter und Geschlecht als Kovariate und einer Stratifizierung nach Proband („matched pair“).<br>c: Es wurde kein aussagekräftiger Wert für die obere Grenze des Konfidenzintervalls erhalten.<br>n. b. = nicht berechnet |    |                             |                               |                                               |                      |                      |

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, mITT-Population, beobachtete Werte (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                     | Behandlung | N <sup>a</sup> | Responder<br>n (%) | OR <sup>b</sup><br>[95 % KI] | RD % <sup>b</sup><br>[95 % KI] | p-Wert |
|----------------------------|------------|----------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------|--------|
| ITT-Population             |            |                |                    |                              |                                |        |
| Wochen 8 & 10 oder 10 & 12 |            |                |                    |                              |                                |        |
| GEM-3                      | B-VEC      | 29             | 21 (72,4)          | 17,0<br>[2,66; 710,5]        | 55,2<br>[34,7; 75,6]           | 0,0001 |
|                            | Placebo    | 29             | 5 (17,2)           |                              |                                |        |
| Wochen 8 & 10              |            |                |                    |                              |                                |        |
| GEM-3                      | B-VEC      | 29             | 14 (48,3)          |                              |                                | 0,0225 |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                         | Behandlung | N <sup>a</sup> | Responder<br>n (%) | OR <sup>b</sup><br>[95 % KI]     | RD % <sup>b</sup><br>[95 % KI] | p-Wert   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|--------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                | Placebo    | 29             | 5 (17,2)           | 5,50<br>[1,20; 51,07]            | 31,0<br>[9,4; 52,6]            |          |
| Wochen 10 & 12                                                                                                                                                                                                                                                 |            |                |                    |                                  |                                |          |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                          | B-VEC      | 29             | 21 (72,4)          | 24,03<br>[5,19; 1 <sup>d</sup> ] | 58,6<br>[40,7; 76,5]           | < 0,0001 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                | Placebo    | 29             | 4 (13,8)           |                                  |                                |          |
| Quelle: Tabelle 14.2.2.5 [14]                                                                                                                                                                                                                                  |            |                |                    |                                  |                                |          |
| a: Die ITT-Population umfasst 31 Patienten. Zum Zeitpunkt Monat 3 liegen Daten für 30 Patienten vor, zu Monat 6 für 29. Diese Patienten stellen die mITT-Population dar.                                                                                       |            |                |                    |                                  |                                |          |
| b: Die angegebenen Werte für OR und RD stellen die Ergebnisse der im SAP prädefinierten Sensitivitätsanalysen dar. Für diese Analysen wurden Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder gewertet. OR und p-Wert basieren auf einem exakten McNemar Test. |            |                |                    |                                  |                                |          |
| c: Relative Risiken (RR) wurden post hoc berechnet, da eine Berechnung im SAP nicht vorgesehen war. Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [90].                                                                 |            |                |                    |                                  |                                |          |
| d: Es wurde kein aussagekräftiger Wert für die obere Grenze des Konfidenzintervalls erhalten.                                                                                                                                                                  |            |                |                    |                                  |                                |          |

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, ITT-Population mit beobachteten Werten (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Behandlung | N <sup>a</sup> | Responder<br>n (%) | OR<br>[95 % KI]       | RR<br>[95 % KI]      | RD %<br>[95 % KI]    | p-Wert |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------|--------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|--------|
| ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                |                    |                       |                      |                      |        |
| Wochen 8 & 10 oder 10 & 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |                |                    |                       |                      |                      |        |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | B-VEC      | 30             | 21 (70,0)          | 8,5<br>[1,96; 36,79]  | 3,5<br>[1,64; 7,49]  | 0,5<br>[0,28; 0,72]  | 0,0013 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Placebo    | 30             | 6 (20,0)           |                       |                      |                      |        |
| Wochen 8 & 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |                |                    |                       |                      |                      |        |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | B-VEC      | 30             | 14 (46,7)          | 3,67<br>[1,02; 13,14] | 2,33<br>[1,05; 5,19] | 0,27<br>[0,04; 0,49] | 0,0614 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Placebo    | 30             | 6 (20,0)           |                       |                      |                      |        |
| Wochen 10 & 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |                |                    |                       |                      |                      |        |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | B-VEC      | 30             | 21 (70,0)          | 17<br>[2,26; 127,74]  | 4,2<br>[1,87; 9,46]  | 0,53<br>[0,33; 0,73] | 0,0004 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Placebo    | 30             | 5 (16,7)           |                       |                      |                      |        |
| a: Die ITT-Population umfasst 31 Patienten. Die mITT-Population umfasst die 29 Patienten, für die zu Monat 6 Daten vorlagen. Zum Zeitpunkt Monat 3 liegen Daten für 30 Patienten vor, diese Patienten sind in der vorliegenden Auswertung berücksichtigt.<br>Die Effektschätzer wurden post hoc berechnet, da eine Berechnung für die Patienten, für die zu Monat 3 Daten vorlagen, im SAP nicht vorgesehen war. Die Berechnung der Effektschätzer und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [90]. |            |                |                    |                       |                      |                      |        |

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, ITT-Population, LOCF-Analyse (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Behandlung | N  | n <sup>a</sup> | Responder<br>n (%) | OR<br>[95 % KI]       | RR<br>[95 % KI]      | RD<br>[95 % KI]      | p-Wert |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|----------------|--------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|--------|
| ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |    |                |                    |                       |                      |                      |        |
| Wochen 8 & 10 oder 10 & 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |    |                |                    |                       |                      |                      |        |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | B-VEC      | 31 | 30             | 21 (70,0)          | 8,5<br>[1,96; 36,79]  | 3,5<br>[1,64; 7,49]  | 0,50<br>[0,28; 0,72] | 0,0013 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Placebo    | 31 | 30             | 6 (20,0)           |                       |                      |                      |        |
| Wochen 8 & 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |            |    |                |                    |                       |                      |                      |        |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | B-VEC      | 31 | 30             | 14 (46,7)          | 3,67<br>[1,02; 13,14] | 2,33<br>[1,05; 5,19] | 0,27<br>[0,04; 0,49] | 0,0613 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Placebo    | 31 | 30             | 6 (20,0)           |                       |                      |                      |        |
| Wochen 10 & 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |    |                |                    |                       |                      |                      |        |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | B-VEC      | 31 | 30             | 21 (70,0)          | 17<br>[2,26; 127,74]  | 4,2<br>[1,87; 9,46]  | 0,53<br>[0,33; 0,73] | 0,0004 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Placebo    | 31 | 30             | 5 (16,7)           |                       |                      |                      |        |
| a: Anzahl Patienten nach LOCF-Imputation von fehlenden Werten. Für einen Patienten liegen bereits zu Monat 3 keine Informationen zur Wundheilung vor, sondern lediglich der Baseline-Wert, so dass es keine „letzte Beobachtung“ gibt, die fortgeschrieben werden kann.                                                                                                                                                                                                         |            |    |                |                    |                       |                      |                      |        |
| Die angegebenen Effektschätzer wurden post hoc berechnet, da eine Berechnung im SAP der Studie nicht vorgesehen war. Die Analyse dient als Sensitivitätsanalyse der primären Auswertung durch Verwendung einer alternativen Ersetzungsstrategie für fehlende Werte (LOCF anstatt multipler Imputation). Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [90]. Die Ergebnisse wurden anhand der Rubin-Regel mit der Chi²-Statistik gepoolt. |            |    |                |                    |                       |                      |                      |        |

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, ITT-Population, Multiple Imputation, konditionelle logistische Regression (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                         | Behandlung | N  | Responder<br>n (%) | OR<br>[95 % KI]       | p-Wert |
|--------------------------------|------------|----|--------------------|-----------------------|--------|
| ITT-Population                 |            |    |                    |                       |        |
| Wochen 8 & 10 oder 10 & 12     |            |    |                    |                       |        |
| GEM-3                          | B-VEC      | 31 | 21,9 (70,6)        | 8,90<br>[2,06; 38,41] | 0,0034 |
|                                | Placebo    | 31 | 6,1 (19,7)         |                       |        |
| Quelle: Tabelle 14.2.2.10 [14] |            |    |                    |                       |        |

#### 4.3.1.3.1.2.3 Langanhaltende Wundheilung (Monat 3 und 6)

Sowohl eine nach 6 Monaten als auch eine zu Monat 3 verschlossene Wunde stellt für DEB-Patienten einen großen Therapieerfolg dar. Der Wirkmechanismus von B-VEC und die Ergebnisse der Phase-I/II-Studie GEM-1 rechtfertigen zudem die Annahme, dass der mit B-VEC erreichte Wundverschluss aufrechterhalten werden kann. Um diese Aussage mit Daten zu belegen, wurde als zusätzliche Operationalisierung der Wundverschluss sowohl zu Monat 3 als auch zu Monat 6 ausgewertet („langanhaltende Wundheilung“). Dies ermöglicht eine Einschätzung darüber, ob die Wunden, die zum ersten Auswertungszeitpunkt verschlossen waren, 3 Monate später immer noch verschlossen sind.

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Langanhaltende Wundheilung (Monat 3 und Monat 6)“, ITT-Population, multiple Imputation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Behandlung | N  | Responder<br>n (%) | OR<br>[95 % KI]        | RR <sup>a</sup><br>[95 % KI] | RD<br>[95 % KI]      | p-Wert <sup>b</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|--------------------|------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------|
| ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |    |                    |                        |                              |                      |                     |
| (Wochen 8 & 10 oder 10 & 12) und (Wochen 22 & 24 oder 24 & 26)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |    |                    |                        |                              |                      |                     |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | B-VEC      | 31 | 15,4 (49,7)        | 12,55<br>[1,76; 89,70] | 6,46<br>[1,52; 27,38]        | 42,6<br>[22,6; 62,6] | 0,0016              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Placebo    | 31 | 2,2 (7,1)          |                        |                              |                      |                     |
| Quelle: Tabelle 14.2.1.16 [14]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |    |                    |                        |                              |                      |                     |
| <p>Die vollständige Wundheilung ist definiert als 100%iger Wundverschluss exakt der Wundfläche, die zum Baseline-Zeitpunkt als primäre Wunde definiert war. Spezifiziert ist der Wundverschluss als Reepithelisierung der Haut ohne Drainage.</p> <p>a: Relative Risiken (RR) wurden post hoc berechnet, da eine Berechnung im SAP der Studie nicht vorgesehen war. Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [90]. Die Ergebnisse wurden anhand der Rubin-Regel mit der Chi2-Statistik gepoolt.</p> <p>b: Der p-Wert resultiert aus einem exakten McNemar Test des OR. Fehlende Werte wurden unter der Annahme imputiert, dass sie zufällig fehlen, die Ersetzung erfolgte über multiple Imputation. Der p-Wert entspricht dem des OR und wurde dem Studienbericht entnommen.</p> |            |    |                    |                        |                              |                      |                     |

Die Hälfte der mit B-VEC behandelten Wunden (49,7 %), waren sowohl in Monat 3 als auch in Monat 6 verschlossen, bei den mit Placebo behandelten Wunden wurde ein solcher Effekt lediglich bei 7,1 % der Wunden beobachtet, der Behandlungsunterschied war zugunsten von B-VEC signifikant ( $p = 0,0016$ ). Die Ergebnisse stellen eine bisher unerreichte Wundheilung bei einem großen Anteil der Patienten dar.

#### Sensitivitätsanalysen zur langanhaltenden Wundheilung zu Monat 3 und 6

Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen (Tabelle 4-46 bis Tabelle 4-49) bestätigten das Ergebnis der primären Analyse für den Endpunkt „Langanhaltenden Wundheilung“. Sowohl bei Verwendung der beobachteten Werte als auch bei Verwendung einer abweichenden Ersetzungsstrategie (LOCF) oder einer anderen Patientenpopulation bleibt der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von B-VEC bestehen.

Tabelle 4-46: Übersicht über Sensitivitätsanalysen der langanhaltenden Wundheilung (Monat 3 und 6), die im SAP prädefiniert und im CSR dargestellt sind

| Analyse                                                  | N  | Responder<br>B-VEC<br>n (%) | Responder<br>Placebo<br>n (%) | RD %<br>[95 % KI]    | p-Wert <sup>a</sup> |
|----------------------------------------------------------|----|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|---------------------|
| <b>Primäre Analyse</b>                                   |    |                             |                               |                      |                     |
| ITT-Population, multiple Imputation                      | 31 | 15,4 (49,7)                 | 2,2 (7,1)                     | 42,6<br>[22,6; 62,6] | 0,0016              |
| <b>Sensitivitätsanalysen</b>                             |    |                             |                               |                      |                     |
| mITT-Population, multiple Imputation                     | 29 | 14,6 (50,3)                 | 2,0 (6,9)                     | 43,4<br>[23,0; 63,9] | 0,001               |
| PP-Population, multiple Imputation                       | 24 | 13,0 (54,2)                 | 2,0 (8,3)                     | 45,8<br>[22,8; 68,9] | 0,003               |
| a: Der p-Wert resultiert aus einem exakten McNemar Test. |    |                             |                               |                      |                     |

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Langanhaltende Wundheilung (Monat 3 und Monat 6)“, ITT-Population, beobachtete Werte (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Analyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Behandlung | N  | Responder<br>n (%) | OR<br>[95 % KI]        | RR<br>[95 % KI]      | RD<br>[95 % KI]      | p-Wert |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|--------------------|------------------------|----------------------|----------------------|--------|
| Studie GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |    |                    |                        |                      |                      |        |
| (Wochen 8 & 10 oder 10 & 12) und (Wochen 22 & 24 oder 24 & 26)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |    |                    |                        |                      |                      |        |
| ITT-Population,<br>beobachtete<br>Werte                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | B-VEC      | 31 | 14 (45,2)          | 13,00<br>[1,95; 552,5] | 7,5<br>[1,88; 29,99] | 38,7<br>[19,4; 58,0] | 0,0018 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Placebo    |    | 2 (6,5)            |                        |                      |                      |        |
| Quelle: Tabelle 14.2.2.25 [14]<br>a: Die ITT-Population umfasst 31 Patienten. Zum Zeitpunkt Monat 3 liegen Daten für 30 Patienten vor, zu Monat 6 für 29.<br>b: Die angegebenen Werte für OR und RD stellen die Ergebnisse der im SAP prädefinierten Sensitivitätsanalysen dar. Für diese Analysen wurden Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder gewertet. OR und p-Wert basieren auf einem exakten McNemar Test.<br>c: Relative Risiken (RR) wurden post hoc berechnet, da eine Berechnung im SAP der Studie nicht vorgesehen war. Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [90]. Die Ergebnisse wurden anhand der Rubins-Regel mit der Chi²-Statistik gepoolt.<br>Für die Berechnung der Punktschätzer wurden nur die Patienten mit Beobachtung eingeschlossen. |            |    |                    |                        |                      |                      |        |

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Langanhaltende Wundheilung (Monat 3 und Monat 6)“, beobachtete Werte, Sensitivitätsanalysen (verschiedene Populationen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Analyse                                                        | Behandlung | N  | Responder<br>n (%) | OR<br>[95 % KI]        | RD<br>[95 % KI]      | p-Wert |
|----------------------------------------------------------------|------------|----|--------------------|------------------------|----------------------|--------|
| Studie GEM-3                                                   |            |    |                    |                        |                      |        |
| (Wochen 8 & 10 oder 10 & 12) und (Wochen 22 & 24 oder 24 & 26) |            |    |                    |                        |                      |        |
| ITT-Population,<br>beobachtete Werte                           | B-VEC      | 31 | 14 (45,2)          | 13,00<br>[1,95; 552,5] | 38,7<br>[19,4; 58,0] | 0,0018 |
|                                                                | Placebo    |    | 2 (6,5)            |                        |                      |        |
| mITT-Population,<br>beobachtete Werte                          | B-VEC      | 29 | 14,0 (48,3)        | 13,00<br>[1,95; 552,5] | 41,4<br>[21,1; 61,7] | 0,0018 |
|                                                                | Placebo    |    | 2,0 (6,9)          |                        |                      |        |
| ITT-Population,<br>beobachtete Werte                           | B-VEC      | 24 | 13,0 (54,2)        | 12,00<br>[1,78; 513,0] | 45,8<br>[22,8; 68,9] | 0,0034 |
|                                                                | Placebo    |    | 2,0 (8,3)          |                        |                      |        |
| Quelle: Tabelle 14.2.2.25, 14.2.2.26 und 14.2.2.27 [14]        |            |    |                    |                        |                      |        |

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Langanhaltende Wundheilung (Monat 3 und Monat 6)“, ITT-Population, LOCF-Analyse (Sensitivitätsanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Behandlung | N  | n <sup>a</sup> | Responder<br>n (%) | OR<br>[95 % KI]     | RR<br>[95 % KI]      | RD<br>[95 % KI]     | p-Wert |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|----------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|--------|
| ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |    |                |                    |                     |                      |                     |        |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | B-VEC      | 31 | 30             | 15 (50,0)          | 7,0<br>[1,59; 30,8] | 5,0<br>[1,55; 16,09] | 0,4<br>[0,18; 0,62] | 0,0060 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Placebo    | 31 | 30             | 3 (10,0)           |                     |                      |                     |        |
| a: Anzahl Patienten nach LOCF-Imputation von fehlenden Werten.<br>Die angegebenen Effektschätzer wurden post hoc berechnet, da eine Berechnung im SAP der Studie nicht vorgesehen war. Die Analyse dient als Sensitivitätsanalyse der primären Auswertung durch Verwendung einer alternativen Ersetzungsstrategie für fehlende Werte (LOCF anstatt multipler Imputation). Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [90]. Die Ergebnisse wurden anhand der Rubin-Regel mit der Chi²-Statistik gepoolt. |            |    |                |                    |                     |                      |                     |        |

#### 4.3.1.3.1.2.4 Zusammenfassung

DEB-Patienten leiden an einer sehr schwerwiegenden genetischen Erkrankung, für deren Behandlung mit B-VEC nun der erste an der Krankheitsursache ansetzende Wirkstoff zugelassen ist. Durch diesen Ansatz wird nicht nur der pathologisch veränderte Wundheilungsmechanismus unterbrochen, sondern es kann sich Haut mit funktionellen Ankerfibrillen bilden, die sich nicht sofort wieder öffnet. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Vollständige Wundheilung“ demonstrieren dies in der medizinischen Praxis: gegenüber der Vergleichsgruppe wird eine große, bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gezeigt. Die mit B-VEC behandelten Wunden verheilen nicht nur besser, sondern das

schnelle Wiedererlangen von Wunden im gleichen Hautareal, durch das die Erkrankung charakterisiert ist, wird ebenfalls verhindert. Das Bereitstellen intakter COL7-Ankerfibrillen bedeutet auf der Ebene der individuellen Wunden eine vollständige Verheilung und auf den Patienten bezogen eine langanhaltende Freiheit schwerwiegender Symptome.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung“, ITT-Population, multiple Imputation aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Ergebnisse zu Monat 6, Monat 3 sowie Monat 3 und 6)

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Behandlung | N  | Responder<br>n (%) | OR<br>[95% KI]         | RR <sup>a</sup><br>[95% KI] | RD %<br>[95% KI]     | p-Wert <sup>b</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|--------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|
| ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |    |                    |                        |                             |                      |                     |
| Monat 6: Wochen 22 & 24 oder 24 & 26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |    |                    |                        |                             |                      |                     |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | B-VEC      | 31 | 20,9 (67,4)        | 7,27<br>[1,89; 27,88]  | 3,23<br>[1,42; 7,33]        | 45,8<br>[23,6; 68,0] | 0,0019              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Placebo    | 31 | 6,7 (21,6)         |                        |                             |                      |                     |
| Monat 3: Wochen 8 & 10 oder 10 & 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |    |                    |                        |                             |                      |                     |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | B-VEC      | 31 | 21,9 (70,6)        | 9,40<br>[2,47; 35,88]  | 3,30<br>[1,50; 7,25]        | 51,0<br>[29,3; 72,6] | 0,0005              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Placebo    | 31 | 6,1 (19,7)         |                        |                             |                      |                     |
| Monat 3 und Monat 6: (Wochen 8 & 10 oder 10 & 12) und (Wochen 22 & 24 oder 24 & 26)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |    |                    |                        |                             |                      |                     |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | B-VEC      | 31 | 15,4 (49,7)        | 12,55<br>[1,76; 89,70] | 6,46<br>[1,52; 27,38]       | 42,6<br>[22,6; 62,6] | 0,0016              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Placebo    | 31 | 2,2 (7,1)          |                        |                             |                      |                     |
| <p>Die vollständige Wundheilung ist definiert als 100%iger Wundverschluss exakt der Wundfläche, die zum Baseline-Zeitpunkt als primäre Wunde definiert war. Spezifiziert ist der Wundverschluss als Reepithelisierung der Haut ohne Drainage.</p> <p>a: Relative Risiken (RR) wurden post hoc berechnet, da eine Berechnung im SAP der Studie nicht vorgesehen war. Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [90]. Die Ergebnisse wurden anhand der Rubins-Regel mit der Chi<sup>2</sup>-Statistik gepoolt.</p> <p>b: Der p-Wert resultiert aus einem exakten McNemar Test des OR. Fehlende Werte wurden unter der Annahme imputiert, dass sie zufällig fehlen, die Ersetzung erfolgte über multiple Imputation. Der p-Wert entspricht dem des OR und wurde dem Studienbericht entnommen.</p> |            |    |                    |                        |                             |                      |                     |

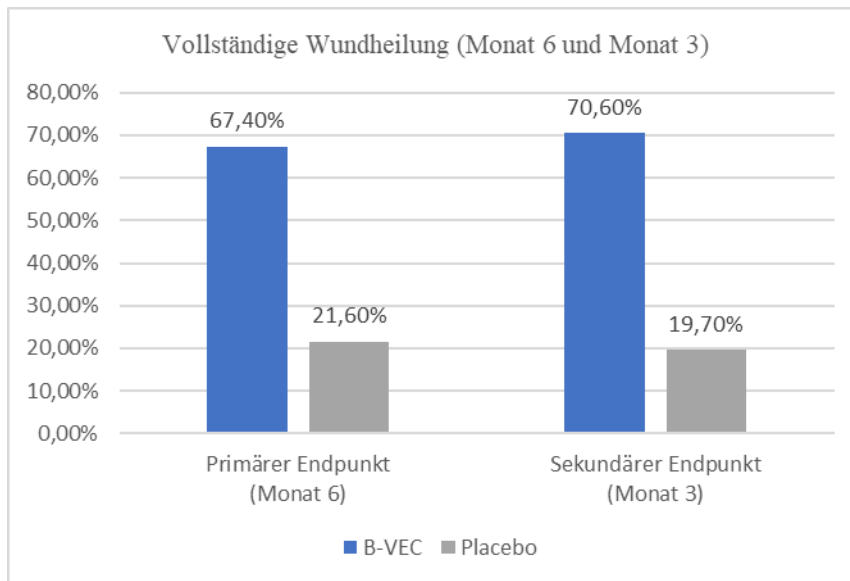


Abbildung 4-7: Ergebnisse zur vollständigen Wundheilung (primärer und wesentlicher sekundärer Endpunkt)

#### 4.3.1.3.1.2.5 Ergänzende Daten aus der Studie GEM-1

Zusätzlich zu der Studie GEM-3 liegen zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von B-VEC ebenfalls Daten aus der Studie GEM-1 vor. In dieser Phase-I/II-Studie wurde die Bildung von COL7-Ankerfibrillen in mikroskopischen Analysen von Hautbiopsien nachgewiesen. Das exprimierte COL7 wurde im Bereich der Basalmembran (basal membrane zone, BMZ) der Haut lokalisiert, d. h. dort, wo es auch in der gesunden Haut zu finden ist (Abbildung 4-8).

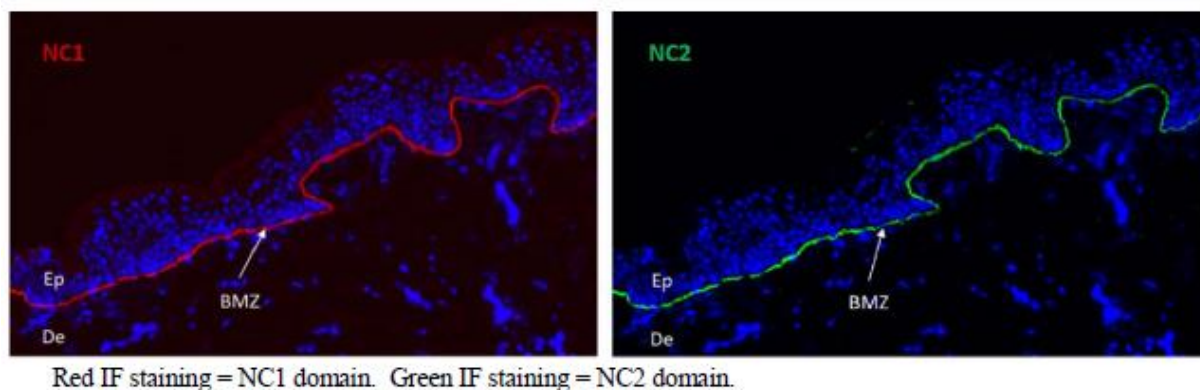
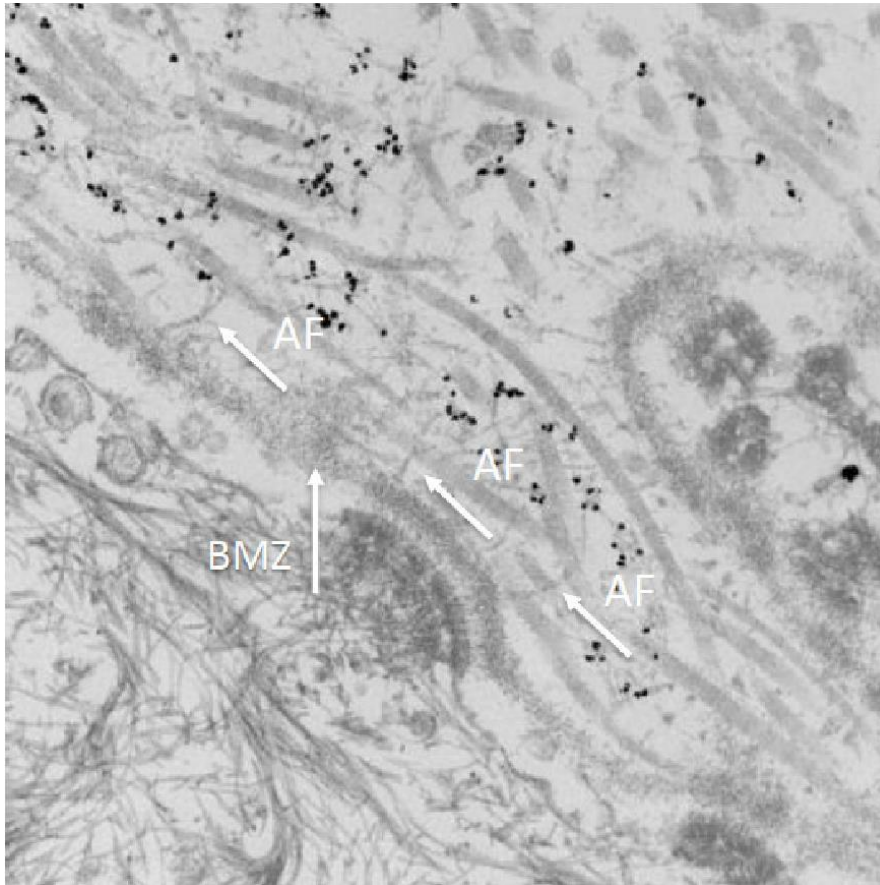


Abbildung 4-8: Nachweis von Ankerfibrillen (NC1 und NC2 stellen zwei nicht-kollagenöse Teilstrukturen der Ankerfibrillen dar) in einem Patienten nach 13 Wochen Behandlung mit B-VEC



AF=anchoring fibril, BMZ=basement membrane zone, COL7=collagen VII, IEM=immunoelectron microscopy, LD=lamina densa, NC2=noncollagenous 2 domain. NC2 staining: Note the positioning of the black stained dots away from the LD is the human COL7 NC2 domains. Also, mature AFs can be seen.

Abbildung 4-9: Nachweis von Ankerfibrillen in einem Patienten nach 13 Wochen Behandlung mit B-VEC, elektronenmikroskopisches Bild, sowohl Kollagen VII als auch reife Ankerfibrillen sind sichtbar

Die folgende Abbildung 4-10 zeigt nicht nur die tatsächliche Expression von *COL1A7* und die Ausbildung von Ankerfibrillen an der Basalmembran, sondern zusätzlich, dass bei den Patienten dieses Protein zum Zeitpunkt vor Behandlungsbeginn (Tag 0) noch nicht nachweisbar war, aber dann nach 15 und 97 Tagen nach Behandlungsbeginn.

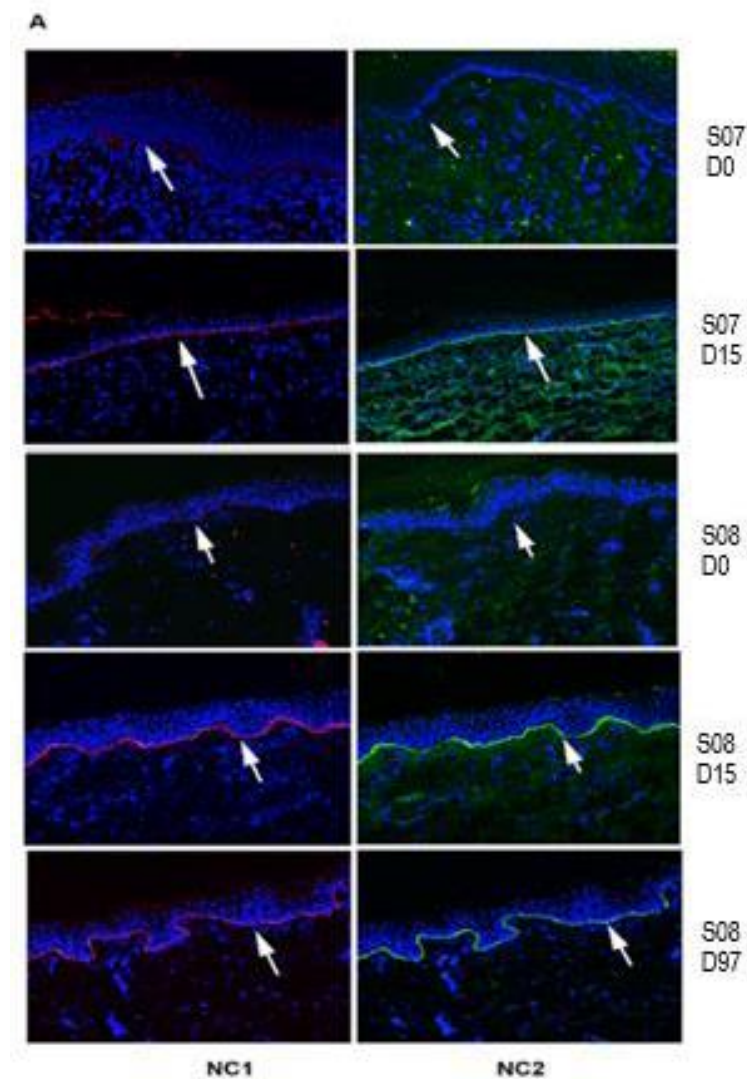


Abbildung 4-10: Nachweis von NC1 und NC2 in den Proben von zwei Patienten jeweils zu Zeitpunkt Tag 0 (D0, kein Protein sichtbar) und nach 15 Tagen (D-15, NC-1 und NC-2). Für einen Patienten ist auch an Tag 97 (D97) noch Protein an der Basalmembran detektierbar

Die dargestellten fluoreszenzmikroskopischen Bilder zeigen, dass die Therapie mit B-VEC in vivo den gewünschten Effekt, nämlich die Bildung von Haut mit Ankerfibrillen zur Folge hat. Dieser Effekt hat sich dann in den klinischen Daten der Studie gezeigt. Die Anteile der mit entweder B-VEC oder Placebo behandelten Wunden, die vollständig verschlossen waren, sind im Rahmen der Diskussion der vollständigen Wundheilung zu Monat 3 in Tabelle 4-39 angegeben. In der Studie GEM-1 wurde zusätzlich die Zeit bis zum Wundverschluss und die Dauer des Wundverschlusses erhoben. Beide Auswertungen zeigten einen signifikanten und deutlichen Vorteil der B-VEC-Behandlung gegenüber der Behandlung mit Placebogel (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-51: Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss und Dauer des Wundverschlusses (Ergebnisse der Studie GEM-1)

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

#### 4.3.1.3.1.2.6 Ergänzende Daten aus der Studie B-VEC-EX-02

24 Patienten aus der Phase-III-Studie GEM-3 sind in die Studie B-VEC-EX-02 übergegangen. 5 dieser Patienten erschienen nicht regelmäßig zu den Visiten, so dass eine Bewertung der Wundheilung nicht möglich war.

##### *Primäre Wunden*

Für 19 Patienten liegt eine Bewertung exakt der Wundfläche, die zur Baseline der Phase-III-Studie gewählt wurde, vor. Die Responderrate, basierend auf den Ergebnissen von 16 bis 19 Patienten je nach Zeitpunkt, bewegt sich zwischen 62,5 und 89,5 % und ist konsistent mit den Wundheilungsraten, die während der Studie GEM-3 beobachtet wurden.

Tabelle 4-52: Vollständig verschlossene Wunden (primäre Wunden der Studie GEM-3, behandelt mit B-VEC in der Studie B-VEC-EX-02)

| Visite          | Responder/Patienten (%) |
|-----------------|-------------------------|
| Monat 3 (GEM-3) | 13/19 (68,4)            |
| Monat 6 (GEM-3) | 14/19 (73,7)            |
| Week 1          | 17/19 (89,5)            |
| 3 Monate        | 16/19 (84,2)            |
| 6 Monate        | 11/18 (61,1)            |
| 9 Monate        | 14/17 (82,4)            |
| 12 Monate       | 10/16 (62,5)            |

*Sekundäre Wunden (ausgewählte Einzelfallberichte)*

Neben dem primären Wundpaar konnten in der Studie GEM-3 bis zu 4 sekundäre Wunden behandelt werden. Dies ermöglichte auch die Behandlung von einzelnen größeren Wunden, für die keine vergleichbare Wunde für das „Matching“ identifiziert werden konnten. Im Rahmen der Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02 wurden behandelnde Ärzte eingeladen, medizinische Patientenberichte einzureichen, die Informationen liefern, die einen Fokus auf Aspekte der Behandlung oder der individuellen Entwicklung zulassen, die von den prädefinierten klinischen Endpunkterhebungen der Studie nicht ausreichend erfasst sind. Die Berichte zu 3 ausgewählten einzelnen Patienten sind hier angegeben.

Patient 1:

Männlicher Patient mit RDEB und zusätzlichen Komplikationen: Atopische Dermatitis, Hornhauterosionen, Pseudosyndaktilie, Mikrostomie, Anämie und Plattenepithelkarzinom der Hand. Der Patient wurde insgesamt über 2 Jahre intermittierend mit B-VEC behandelt. Die Wunden des Patienten befanden sich hauptsächlich an seinen Armen, am Rücken, am Gesäß und an den Beinen. Als besonders problematisch gestaltete sich die Wunde an seinem Rücken, die aus drei großen, schmerzhaften chronischen Wunden bestand, die fast den gesamten Rücken umfassten. Dies hatte einen großen Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten, da ihm Schlafen auf dem Rücken oder das Anlehnen im Sitzen nicht möglich war.

Der Patient sprach schnell und gut auf die Behandlung an, am Ende der Studie B-VEC-EX-02 hatten sich die Wunden auf dem Rücken fast vollständig geschlossen. Nach Jahren konnte der Patient das erste Mal ohne Schmerzen auf dem Rücken schlafen.



Abbildung 4-11: Wundfläche am Rücken des Patienten 1 zur Baseline der GEM-3-Studie, zum Ende der Phase-III-Studie und am Ende der Studie B-VEC-EX-02

Patient 2:

Männlicher Patient mit RDEB und zusätzlichen Komplikationen: Ösophagusstrikturen, Eisenmangelanämie, Pseudosyndaktilie, Hautinfektionen und Hornhauterosionen. Der Patient wurde über 4 Jahre intermittierend mit B-VEC behandelt. Vor Studienstart wurde der Patient mit großen und schmerzhaften Wunden auf der Brust, auf dem Rücken, an den Armen, Beinen, Händen und Füßen vorstellig. Die Wunden zeigten einen unterschiedlichen Chronifizierungsgrad mit Schwankungen in der Größe, blieben grundsätzlich aber offen. Als Konsequenz empfand der Patient die regelmäßigen Wundverbandwechsel als sehr schmerzhaft, der

Verbandwechsel erforderte ein Einweichen der Verbände in der Badewanne, um den Schmerz etwas zu reduzieren. Der Patient wurde bereits in der Studie GEM-1 behandelt und zeigte über GEM-1 und GEM-3 eine graduelle Verbesserung der Wundheilung. Über die Studie B-VEC-EX-02 war die Verbesserung sehr deutlich, wo auch Wunden auf Brust, Rücken und Armen, die über Jahre persistiert hatten, vollständig heilten. Dieser Erfolg ermöglichte nun auch die Behandlung der Beine und Füße.

Über die Wundheilung hinaus erfuhr der Patient auch systemische Verbesserungen seines Gesundheitszustands, darunter eine Zunahme des Hämoglobin- und des Albumin-Wertes. Der Patient verzeichnete eine Zunahme seiner Körpergröße und seines Gewichtes und fühlte sich motiviert, sportliche Aktivitäten aufzunehmen.



Abbildung 4-12: Wundfläche am Rücken des Patienten 2 zur Baseline der GEM-1-Studie, Zur Baseline von GEM-3, zum Ende der Phase-III-Studien und am Ende der Studie B-VEC-EX-02

### Patient 3:

Männlicher Patient mit RDEB und zusätzlichen Komplikationen: Atopische Dermatitis, Autismus, Hornhautabschürfungen, Sehverlust, Handdeformitäten und Anämie. Der Patient wurde in die Studie B-VEC-EX-02 neu aufgenommen, d. h. er war nicht bereits in der Studie GEM-3 behandelt worden. Der Patient wurde für über 1 Jahr mit B-VEC behandelt. Der Patient hatte große chronische Wunden mit übermäßigem Granulationsgewebe, welche über 75 % seines Rückens bedeckten, als er in die Studie aufgenommen wurde. Diese Wunden waren bei Aufnahme in die Studie bereits seit Jahren offen und schlossen sich im Verlauf der Studie zu 70–80 %. Durch diesen Wundheilungserfolg nahmen die Schmerzen des Patienten ab und ermöglichten es ihm, bequem zu sitzen und zu liegen. Der Patient war im Laufe der Studie besser gestimmt und es war deutlich, dass er beim Verbandwechsel unter weniger Schmerzen litt. Seine Betreuer berichteten insgesamt eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität des Patienten.



Abbildung 4-13: Wundfläche am Rücken des Patienten 3 zur Baseline (links) und am Ende der Studie (rechts) am oberen Teil des Rückens (obere Reihe), sowie am unteren Teil des Rückens (untere Reihe)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-14: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine einzige relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC vorliegt.

Die Studie GEM-3 wurde in 3 Studienzentren in den USA durchgeführt, die Expertise in der Behandlung von Patienten mit Epidermolysis bullosa haben. Auch in Deutschland werden Patienten mit DEB überwiegend in spezialisierten Zentren behandelt, da die Behandlung die Interaktion von einem interdisziplinären Behandlungsteam benötigt (s. auch Ausführungen in Modul 3). Es handelt sich zudem um eine genetische Erkrankung, für die keine Unterschiede z. B. in Bezug auf verschiedene Ethnien bekannt sind. Es wird insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

**4.3.1.3.1.3 Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS) – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GEM-3  | <p>Die Schwere der Schmerzen bei der Wundbehandlung wurde bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit einer visuellen Analogskala (visual analogue scale, VAS) erhoben. Auf dieser VAS konnten die Patienten das Ausmaß des Schmerzes von 0 cm (kein Schmerz) bis 10 cm (der schlimmste vorstellbare Schmerz) angeben.</p> <p>Die VAS wurde von den Patienten pro Wunde des primären Wundpaares ausgefüllt, und zwar in Woche 1 zur Bestimmung eines Baselinewertes und dann in Monat 6, d. h. in den Wochen 22, 24 und 26.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials<sup>a</sup> für „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Niedrig                               | Ja                          | Ja                                  | Ja                                    | Nein                    | Hoch                          |
| a: Das Verzerrungspotenzial bezieht sich in diesem Kontext darauf, mit welcher Aussagesicherheit aus den Daten Aussagen zum erzielten Effekt des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur Kontrollgruppe BSC getroffen werden können. In die Bewertung fließen eine Reihe unterschiedlicher Aspekte mit ein, die dazu beitragen können, dass das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wird. Ungeachtet dessen kann der Endpunkt valide erhoben und in der Gesamtbetrachtung auch ein Zusatznutzen ableitbar sein. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (s. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Behandlung mit B-VEC oder Placebo erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat

umgesetzt und Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnten nicht identifiziert werden.

Das Ausmaß der Schmerzen unmittelbar bei Wechsel des Verbandes der primären Wunde wird durch den Patienten selbst über eine visuelle Analogskala erhoben. Dies stellt grundsätzlich eine valide Methode der Erfassung des Schmerzes dar. Allerdings ist es für die Patienten mitunter schwer zu differenzieren, welche Wunden konkret Schmerzen verursachen. Die Patienten wurden nicht für die Erhebung trainiert. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ daher als hoch eingestuft. Dies ist in Übereinstimmung mit der Einschätzung des IQWiG, welches das „Therapieziel der Schmerzreduktion“ in einer Studie mit Inpatienten-Randomisierung nicht für aussagekräftig erhebbar hält [18].

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, beobachtete Werte

| Studie                    | Behandlung | Wert zum Studienbeginn (Woche 1) |    | Woche 22<br>n = 24 | Woche 24<br>n = 25 | Woche 26<br>n = 24 |
|---------------------------|------------|----------------------------------|----|--------------------|--------------------|--------------------|
|                           |            | Mittelwert (SD)                  | N  | Mittelwert (SD)    |                    |                    |
| ITT-Population, ≥ 6 Jahre |            |                                  |    |                    |                    |                    |
| GEM-3                     | B-VEC      | 2,41 (2,606)                     | 27 | 1,21 (1,744)       | 1,60 (1,915)       | 1,46 (2,284)       |
|                           | Placebo    | 2,67 (2,370)                     | 27 | 1,83 (2,239)       | 2,48 (3,137)       | 2,17 (2,973)       |

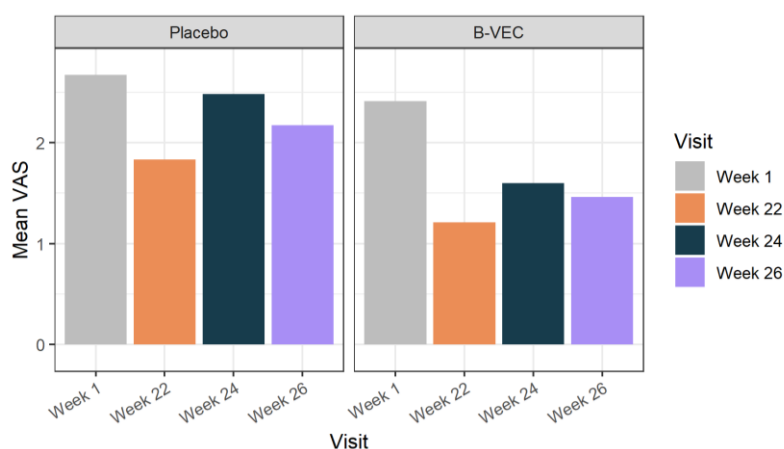


Abbildung 4-15: Graphische Darstellung der Veränderung des Schmerzes (VAS) im Verlauf der Studie

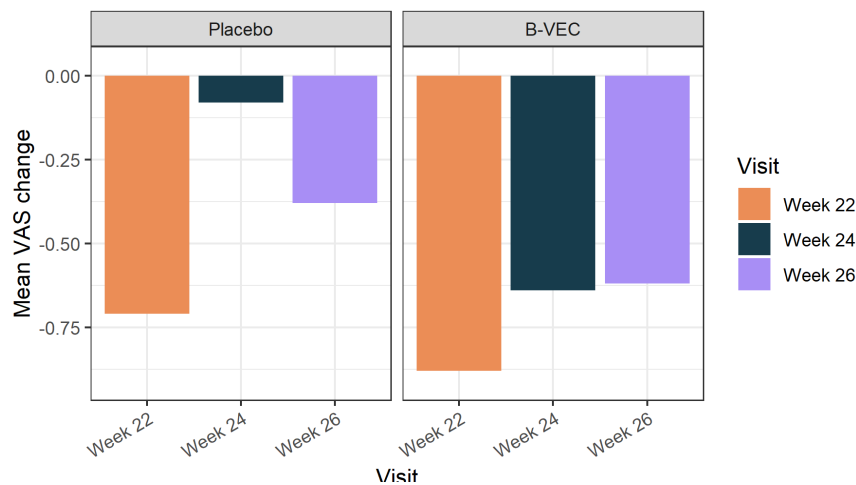


Abbildung 4-16: Graphische Darstellung der Veränderung des prozeduralen Schmerzes (VAS) im Verlauf der Studie

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ zu Woche 22, 24 und 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung gegenüber Baseline, Gruppenunterschied

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Behandlung | N  | Veränderung zum Studienende Mittelwert (SD) | Gruppenunterschied<br>B-VEC vs. Placebo<br>LS-Mittelwertdifferenz                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| ITT-Population, ≥ 6 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |    |                                             |                                                                                    |
| Woche 22                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |    |                                             |                                                                                    |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | B-VEC      | 24 | -0,88 (2,346)                               | -0,61 [-1,10; -0,13]<br><b>p = 0,0156</b><br><br>Hedges' g: -0,067 [-0,340; 0,206] |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Placebo    | 24 | -0,71 (2,476)                               |                                                                                    |
| Woche 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |    |                                             |                                                                                    |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | B-VEC      | 25 | -0,64 (2,325)                               | -0,88 [-1,79; 0,03]<br>p = 0,0580<br><br>Hedges' g: -0,222 [-0,636; 0,192]         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Placebo    | 25 | -0,08 (2,548)                               |                                                                                    |
| Woche 26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |    |                                             |                                                                                    |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | B-VEC      | 24 | -0,63 (2,123)                               | -0,56 [-1,17; 0,05]<br>p = 0,0717<br><br>Hedges' g: -0,086 [-0,314; 0,141]         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Placebo    | 24 | -0,38 (2,871)                               |                                                                                    |
| Die Mittelwertdifferenz, das 95-%-Konfidenzintervall und der p-Wert resultieren aus einer linearen ANCOVA mit Behandlung und Proband (gepaart) als fixem Effekt und Baselinewert als Kovariate. Die Analyse beruht auf den beobachteten Werten.<br>Die jeweils beobachteten Werte zu Studienbeginn und zu den Wochen 22, 24 und 26 sind in Tabelle 4-55 angegeben. |            |    |                                             |                                                                                    |

Der Schmerz bei der Wundbehandlung wurde zur Baseline und danach sowohl in Woche 22 als auch in Woche 24 und Woche 26 erhoben. Zum Beginn der Studie waren die Werte bei den primären Wunden in beiden Behandlungsgruppen mit im Mittel 2,41 und 2,67 vergleichbar. Über den Verlauf der Studie nahmen die Werte bei den mit B-VEC behandelten Wunden im Mittel stärker ab als die Werte bei den mit Placebo behandelten Wunden (eine Abnahme des Wertes bedeutet eine Verringerung des empfundenen Schmerzes). Zu Woche 22 ist dieser Behandlungsunterschied statistisch signifikant. Der Behandlungsvorteil von B-VEC ist konsistent mit dem höheren Anteil vollständig verschlossener Wunden (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.2), die bei der Behandlung keinen oder nur noch geringfügigen Schmerz verursachen.

Trotz des beobachteten Vorteils der B-VEC-Behandlung, wird statistische Signifikanz des Behandlungsunterschiedes nur zu Woche 22 erreicht. Die Fallzahlberechnung für die Studie GEM-3 erfolgte auf Basis der erwarteten Behandlungsunterschiede bei der Wundheilung (Abschnitt 4.3.1.3.1.2), für die mit 75 % vs. 25 % ein großer Behandlungsunterschied erwartet wurde. Die Erwartung wurde in der Studie GEM-3 erfüllt, die resultierende Fallzahl von 31 Patienten liefert jedoch ggf. keine ausreichende Power, um auch in Bezug auf den Schmerz bei der Wundbehandlung statistische Signifikanz zu erreichen, unabhängig von der klinischen Relevanz des Effektes.

Tabelle 4-57: Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS), Rücklaufquoten

| Zeitpunkte                                       | Patienten mit Datenerhebung |
|--------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>ITT-Population, <math>\geq 6</math> Jahre</b> |                             |
| Baseline                                         | 27/27 (100 %)               |
| Woche 22                                         | 24/27 (88,9 %)              |
| Woche 24                                         | 25/27 (92,6 %)              |
| Woche 26                                         | 24/27 (88,9 %)              |

Der Anteil an fehlenden Werten ist gering. Zu allen Zeitpunkten liegen für > 85 % der Patienten Auswertungen vor.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ zu Woche 22, 24 und 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MMRM-Modell

| Studie                                           | Behandlung | N  | Veränderung zum Studienende<br>LS-Mittelwert (SE) | Gruppenunterschied<br>B-VEC vs. Placebo <sup>a</sup><br>LS-Mittewertdifferenz [95 %-KI] |
|--------------------------------------------------|------------|----|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ITT-Population, <math>\geq 6</math> Jahre</b> |            |    |                                                   |                                                                                         |
| <b>Woche 22</b>                                  |            |    |                                                   |                                                                                         |
| GEM-3                                            | B-VEC      | 24 | -1,006 (0,3807)                                   | -0,43 [-1,51; 0,66]<br>p = 0,4310                                                       |
|                                                  | Placebo    | 24 | -0,5773 (0,3807)                                  |                                                                                         |

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Behandlung | N  | Veränderung zum Studienende<br>LS-Mittelwert (SE) | Gruppenunterschied<br>B-VEC vs. Placebo <sup>a</sup><br>LS-Mittelwertdifferenz [95 %-KI] |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Woche 24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |    |                                                   |                                                                                          |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | B-VEC      | 24 | -0,5894 (0,4615)                                  | -0,64 [-1,95; 0,68]<br>p = 0,3348                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Placebo    | 24 | 0,0477 (0,4615)                                   |                                                                                          |
| Woche 26                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |    |                                                   |                                                                                          |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | B-VEC      | 24 | -0,756 (0,4722)                                   | -0,51 [-1,86; 0,83]<br>p = 0,4477                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Placebo    | 24 | -0,244 (0,4722)                                   |                                                                                          |
| <p>a: Die Berechnung der Least-Square Mittelwertdifferenz erfolgte mittels eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und Visite als auch Wunden-ID als zufällige Faktoren. Das Modell beinhaltete den Baseline-Wert der Wundheilung sowie die Interaktion der Visite und der Behandlung als feste Faktoren. Die Mittelwertdifferenz, das 95-%-Konfidenzintervall und der p-Wert ergeben sich aus dem Kontrast der geschätzten Wundheilungswerte pro Behandlungsarm und der jeweiligen Visite.</p> <p>Die jeweils beobachteten Werte zu Studienbeginn und zu den Wochen 22, 24 und 26 sind in Tabelle 4-55 angegeben.</p> |            |    |                                                   |                                                                                          |

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-17: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine einzige relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC vorliegt.

Die Studie GEM-3 wurde in 3 Studienzentren in den USA durchgeführt, die Expertise in der Behandlung von Patienten mit Epidermolysis bullosa haben. Auch in Deutschland werden Patienten mit DEB überwiegend in spezialisierten Zentren behandelt, da die Behandlung die Interaktion von einem interdisziplinären Behandlungsteam benötigt (s. auch Ausführungen in Modul 3). Es handelt sich zudem um eine genetische Erkrankung, für die keine Unterschiede z. B. in Bezug auf verschiedene Ethnien bekannt sind. Es wird insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

**4.3.1.3.1.4 Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R) – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)“

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GEM-3  | Der Schmerz bei der Wundbehandlung wurde bei Kindern < 6 Jahre mittels FLACC-R (Faces, Legs, Activity, Cry, Consolability Revised Scale) erhoben.<br><br>Es handelt sich um ein Messinstrument zur Beurteilung von Schmerzen bei Kindern, die zu jung sind, um eine verlässliche Selbsteinschätzung mittels VAS abzugeben. Der FLACC-R kam in Woche 1 und in Monat 6, d. h. in Woche 22, 24 und 26, zum Einsatz und wurde von den Eltern/Betreuern der Kinder ausgefüllt. |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials<sup>a</sup> für „Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie     | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
| GEM-3      | Niedrig                               | Ja                          | Ja                                  | Ja                                    | Nein                    | Hoch                          |

a: Das Verzerrungspotenzial bezieht sich in diesem Kontext darauf, mit welcher Aussagesicherheit aus den Daten Aussagen zum erzielten Effekt des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur Kontrollgruppe BSC getroffen werden können. In die Bewertung fließen eine Reihe unterschiedlicher Aspekte mit ein, die dazu beitragen können, dass das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wird. Ungeachtet dessen kann der Endpunkt valide erhoben und in der Gesamtbetrachtung auch ein Zusatznutzen ableitbar sein.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (s. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Behandlung mit B-VEC oder Placebo erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat

umgesetzt und Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnten nicht identifiziert werden.

Der FLACC-R ist ein validiertes und etabliertes Messinstrument zur Erhebung von Schmerzen bei Kindern. Es wurde darauf geachtet, dass die Erhebung zu jedem Zeitpunkt vom gleichen Elternteil/Betreuer durchgeführt wurde, um Schwankungen in der Erhebung zu vermeiden. Dies ermöglicht grundsätzlich eine valide Erhebung der prozeduralen Schmerzen. Da der FLACC-R jedoch ausschließlich bei Patienten in einem Alter < 6 Jahre eingesetzt wurde, umfasst die entsprechende Population lediglich 4 Patienten. Auf Basis einer solch kleinen Population können nur eingeschränkt Zusatznutzenaussagen abgeleitet werden, das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird als hoch eingestuft. Dies ist in Übereinstimmung mit der Einschätzung des IQWiG, welches das „Therapieziel der Schmerzreduktion“ in einer Studien mit Inpatienten-Randomisierung nicht für aussagekräftig erhebbar hält [21].

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Für die Ergebnisse zum „Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)“ waren im SAP keine statistischen Auswertungen vorgesehen, sondern lediglich eine deskriptive Darstellung geplant [80]. Aufgrund der geringen Patientenzahl (n = 4) wurden auch für die vorliegende Nutzenbewertung keine zusätzlichen Auswertungen gemacht. Die deskriptive Darstellung (Tabelle 4-61 und Tabelle 4-62) zeigt, dass das mit Schmerz assoziierte Verhalten der Kinder über die 6 Monate abgenommen hat. Dies trifft gleichermaßen sowohl auf die mit B-VEC als auch auf die mit Placebo behandelten Wunden zu.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, beobachtete Werte

| Studie                    | Behandlung | Wert zum Studienbeginn (Woche 1) |   | Woche 22     | Woche 24     | Woche 26     |
|---------------------------|------------|----------------------------------|---|--------------|--------------|--------------|
|                           |            | Mittelwert (SD)                  | N |              |              |              |
| ITT-Population, < 6 Jahre |            |                                  |   |              |              |              |
| GEM-3                     | B-VEC      | 1,50 (2,380)                     | 4 | 1,25 (1,893) | 0,25 (0,500) | 0,00 (0,000) |
|                           | Placebo    | 1,50 (2,380)                     | 4 | 0,50 (0,577) | 0,25 (0,500) | 0,00 (0,000) |

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)“ zu Woche 22, 24 und 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung gegenüber Baseline

| Studie                              | Behandlung | N | Veränderung zu Monat 6<br>Mittelwert (SD) |
|-------------------------------------|------------|---|-------------------------------------------|
| <b>ITT-Population, &lt; 6 Jahre</b> |            |   |                                           |
| <b>Woche 22</b>                     |            |   |                                           |
| GEM-3                               | B-VEC      | 4 | -0,25 (3,304)                             |
|                                     | Placebo    | 4 | -1,00 (2,000)                             |
| <b>Woche 24</b>                     |            |   |                                           |
| GEM-3                               | B-VEC      | 4 | -1,25 (2,630)                             |
|                                     | Placebo    | 4 | -1,25 (2,630)                             |
| <b>Woche 26</b>                     |            |   |                                           |
| GEM-3                               | B-VEC      | 4 | -1,50 (2,380)                             |
|                                     | Placebo    | 4 | -1,50 (2,380)                             |

FLACC-R measurements

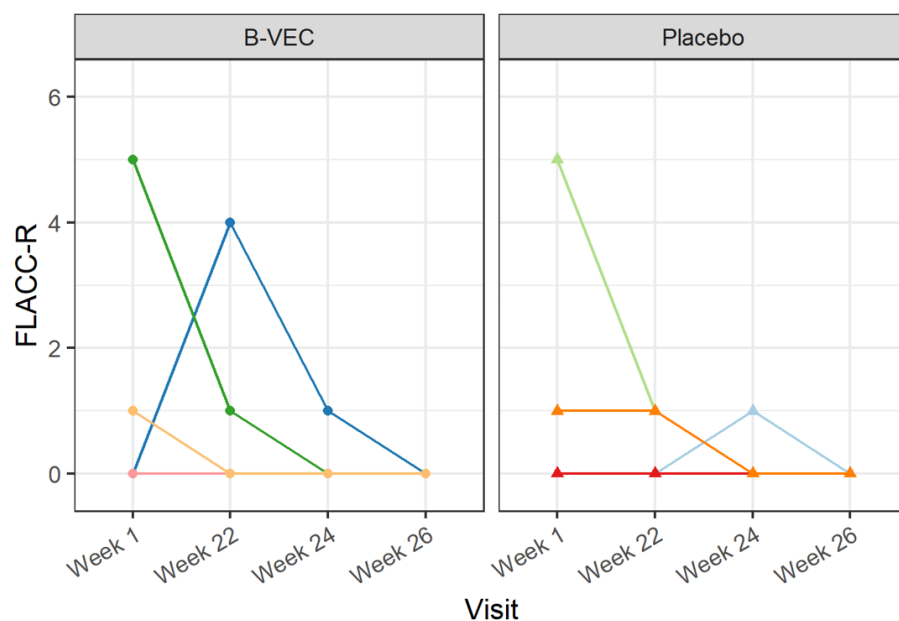


Abbildung 4-18: Graphische Darstellung der Veränderung des FLACC-R-Scores in den Wochen 22, 24 und 26 im Vergleich zum Baseline-Wert (Verlauf)

In die Studie GEM-3 wurden 4 Kinder in einem Alter < 6 Jahre eingeschlossen. Bei dem Gruppenvergleich ergab sich im Mittel sowohl für die mit B-VEC als auch für die mit Placebo behandelten Wunden eine Verbesserung des Schmerzes bei der Wundbehandlung um -1,50 Punkte von Baseline bis Woche 26. Ein relevanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde nicht beobachtet.

Tabelle 4-63: „Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)“, Rücklaufquoten

| Rücklaufquoten |             |
|----------------|-------------|
| ITT, < 6 Jahre |             |
| Baseline       | 4/4 (100 %) |
| Woche 22       | 4/4 (100 %) |
| Woche 24       | 4/4 (100 %) |
| Woche 26       | 4/4 (100 %) |

Für alle 4 Kinder lag zu allen Erhebungszeitpunkten eine Auswertung vor.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-19: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine einzige relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC vorliegt.

Die Studie GEM-3 wurde in 3 Studienzentren in den USA durchgeführt, die Expertise in der Behandlung von Patienten mit Epidermolysis bullosa haben. Auch in Deutschland werden Patienten mit DEB überwiegend in spezialisierten Zentren behandelt, da die Behandlung die Interaktion von einem interdisziplinären Behandlungsteam benötigt (s. auch Ausführungen in Modul 3). Es handelt sich zudem um eine genetische Erkrankung, für die keine Unterschiede z. B. in Bezug auf verschiedene Ethnien bekannt sind. Es wird insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

**4.3.1.3.1.5 EQ-5D 5L VAS – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von „EQ-5D VAS“

| Studie     | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <Studie 1> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| GEM-3      | <p>Die visuelle Analogskala des EQ-5D 5L ist eine Skala, die die Werte von 0–100 annehmen kann. Ein Wert von 0 entspricht dem denkbar schlechtesten, ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.</p> <p>Der EQ-5D 5L inklusive VAS wurde zur Baseline (Woche 1) und zur Woche 26 erhoben. Der Endpunkt wurde ausschließlich bei Patienten erhoben, die mindestens 12 Jahre alt waren.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials<sup>a</sup> für „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Niedrig                               | Ja                          | Ja                                  | Ja                                    | Nein                    | Hoch                          |
| <p>a: Das Verzerrungspotenzial bezieht sich in diesem Kontext darauf, mit welcher Aussagesicherheit aus den Daten Aussagen zum erzielten Effekt des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur Kontrollgruppe BSC getroffen werden können. In die Bewertung fließen eine Reihe unterschiedlicher Aspekte mit ein, die dazu beitragen können, dass das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wird. Ungeachtet dessen kann der Endpunkt valide erhoben und in der Gesamtbetrachtung auch ein Zusatznutzen ableitbar sein.</p> |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (s. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Behandlung mit B-VEC oder Placebo erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat

umgesetzt und Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnten nicht identifiziert werden.

Die VAS des EQ-5D wurde von den Patienten selbst angewendet und erlaubt Aussagen zum allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten.

Da die Behandlung in der Studie GEM-3 intraindividuell randomisiert erfolgte (Vergleich der Behandlung auf der Ebene der Wunden), kann aus den Aussagen lediglich eine deskriptive Aussage zur allgemeinen Veränderung des Gesundheitszustandes über den Studienverlauf gemacht werden, jedoch kein Vergleich zwischen Behandlungsgruppen berechnet werden. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ als hoch eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert

| EQ-5D-5L VAS                                                                                                                                                                                             |                                          |                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
| ITT, ≥12 Jahre, N = 21                                                                                                                                                                                   |                                          |                                          |
| Studie                                                                                                                                                                                                   | Baseline <sup>a</sup><br>Mittelwert (SD) | Woche 26 <sup>b</sup><br>Mittelwert (SD) |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                    | 58,6 (23,9)                              | 71,1 (20,45)                             |
| a: Der Baselinewert wurde bei den Patienten entweder in Woche 1 oder Woche 2 erhoben<br>b: Abweichende Erhebung in Woche 24 für einen Patienten<br>SD = Standardabweichung ( <i>standard deviation</i> ) |                                          |                                          |

Patienten mit DEB leiden an einer schwerwiegenden Erkrankung, deren Symptome den Alltag und die Lebensqualität stark beeinträchtigen. Dies spiegelt sich in dem für dieses recht junge Patientenkollektiv niedrigen Baselinewert von im Mittel 58,6 Punkten wider. Über den Studienverlauf hat sich der Gesundheitszustand der Patienten um im Mittel 12,5 Punkte verbessert. Da der Gesundheitszustand immer den gesamten Patienten betrifft, war keine formale Auswertung des Endpunktes vorgesehen.

Aufgrund des Fehlens einer separaten Patientengruppe als Kontrolle wurden für den Endpunkt EQ-5D VAS auch keine Responderanalysen durchgeführt. Entsprechend der aktuellen Dossiervorlage (s. grauer Kasten in Abschnitt 4.3.1.3.1) wird bei Responderanalysen eine Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) durch den G-BA und auch das IQWiG [7] als relevante Veränderung angesehen. Da die Behandlung mit B-VEC auf die Heilung der DEB-Wunden ausgerichtet ist, ist für die Bewertung des Behandlungserfolges eine Verbesserung und nicht eine Verschlechterung das

relevante Kriterium. 8 von 21 Patienten (38,1 %) zeigten eine entsprechende Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte (Tabelle 4-67).

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Patienten mit Verbesserung/Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte

| EQ-5D-5L VAS                 |                                                |                                                    |                                                |
|------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| ITT, $\geq 12$ Jahre, N = 21 |                                                |                                                    |                                                |
| Studie                       | Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte | Patienten mit Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte | Patienten mit fehlenden Werten zum Studienende |
| GEM-3                        | 8 (38,1 %)                                     | 2 (9,5 %)                                          | 3 (14,3 %)                                     |

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Patienten mit Verbesserung/Verschlechterung

| EQ-5D-5L VAS                 |                                                           |                                |                            |                                                |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|
| ITT, $\geq 12$ Jahre, N = 21 |                                                           |                                |                            |                                                |
| Studie                       | Patienten mit Verbesserung                                | Patienten mit Verschlechterung | Patienten ohne Veränderung | Patienten mit fehlenden Werten zum Studienende |
| GEM-3                        | 12                                                        | 4                              | 2                          | 3                                              |
|                              | Anteil an den Patienten mit Daten zum Studienende, N = 18 |                                |                            |                                                |
|                              | 12/18 (66,7 %)                                            | 4/18 (22,2 %)                  | 2/18 (11,1 %)              | -                                              |

Für nur 3 Patienten lag für Woche 26 keine Auswertung vor, d. h. die Rücklaufquote lag bei  $> 85$  % (Tabelle 4-69).

Tabelle 4-69: „EQ-5D VAS“, Rücklaufquoten

| EQ-5D-5L VAS                                                                                                                                    |                       |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| ITT, $\geq 12$ Jahre, N = 21                                                                                                                    |                       |                       |
| Studie                                                                                                                                          | Baseline <sup>a</sup> | Woche 26 <sup>b</sup> |
| GEM-3                                                                                                                                           | 21/21 (100 %)         | 18/21 (85,7%)         |
| a: Der Baselinewert wurde bei den Patienten entweder in Woche 1 oder Woche 2 erhoben<br>b: Abweichende Erhebung in Woche 24 für einen Patienten |                       |                       |

Einstufung der Ergebnisse: DEB-Patienten leiden an einer sehr schwerwiegenden Erkrankung, die von einer Vielzahl schmerzender und schlecht verheilender Wunden geprägt ist. Im Rahmen der Studie GEM-3 konnten nicht alle Wunden eines Patienten mit B-VEC behandelt werden. Behandelt wurde die auf B-VEC randomisierte Wunde des primären Wundpaares sowie ausgewählte sekundäre Wunden bis zum zur Baseline berechneten maximalen wöchentlichen B-VEC-Verbrauch. Dementsprechend ist im Rahmen der Behandlung innerhalb der Studie nicht zu erwarten, dass sich der allgemeine Gesundheitszustand eines jeden eingeschlossenen Patienten dramatisch verbessert. Dennoch haben im Verlauf der Studien im Vergleich zum

Baseline-Wert 12 der 18 Patienten (66,7 %), für die ein Wert vorlag, eine Verbesserung berichtet, 2 von 18 Patienten (11,1 %) keine Veränderung und nur 4 von 18 Patienten (22,2 %) eine Verschlechterung. Für 3 Patienten lag zum Studienende kein EQ-5D VAS-Wert vor. Trotz der durch das Studiendesign bedingten Limitationen der Auswertung dieses Endpunktes lässt sich somit für den Großteil der Patienten eine Verbesserung beobachten. Für DEB-Patienten stellt eine vollständige Heilung oder auch nur eine schnellere Heilung einzelner Wunden bereits eine klinisch relevante Verbesserung ihres Gesundheitszustandes dar, was sich bereits im Beobachtungszeitraum der Studie GEM-3 bemerkbar macht.

In der Studie B-VEC-EX-02 wurden die Patienten zwar länger beobachtet, es liegen zu den verschiedenen Zeitpunkten jedoch nur für einen Teil der Patienten Auswertungen vor, die tendenzielle Entwicklung ist jedoch ein Anstieg des mittleren Wertes, d. h. eine weitere Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes (Abbildung 4-20), eine Aussage zum Zusatznutzen lässt sich aus diesen Daten nicht ableiten.

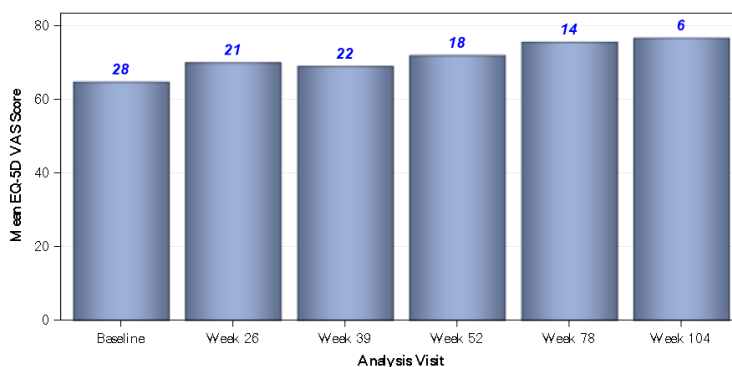


Abbildung 4-20: EQ-5D-5L-Ergebnisse über den Verlauf der Studie B-VEC-EX-02

Der EQ-5D-5L ist ein Fragebogen, der international standardmäßig bei der Untersuchung gesundheitsökonomischer Fragestellungen als Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Einsatz kommt. In der Studie GEM-3 wurde nicht nur die VAS, sondern die anderen Teile des Fragebogens ebenfalls eingesetzt. Die Ergebnisse werden regelhaft nicht zur frühen Nutzenbewertung herangezogen und werden auch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC eingeschlossen (s. auch Abschnitt 4.2.5.2.3.1.5), sie sind der Vollständigkeit halber jedoch in der folgenden Abbildung 4-21 dargestellt. Der überwiegende Teil der Patienten berichtete über den Verlauf der Studie entweder eine Verbesserung oder keine Veränderung. Auffällig ist das Ergebnis im Bereich der alltäglichen Tätigkeiten („usual activities“), wo 13 von 17 Patienten (76,5 %) keine Veränderung berichten. Vor dem Hintergrund der Erkrankung und der Tatsache, dass im Rahmen der Studie nur ein Teil der Wunden behandelt werden konnte, ist es nachvollziehbar, dass sich die erreichte Wundheilung in Bereichen wie Schmerz und Angst bereits bemerkbar macht, bei den alltäglichen Tätigkeiten jedoch noch nicht.

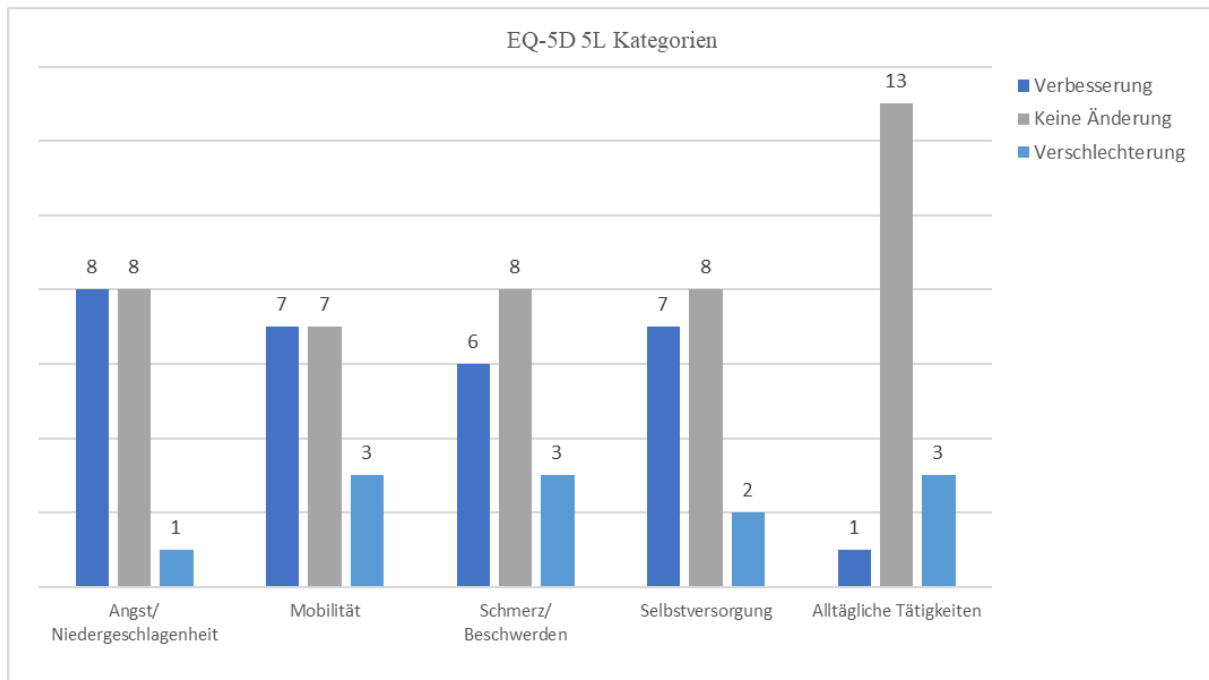


Abbildung 4-21: EQ-5D-5L-Ergebnisse über den Verlauf der Studie

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-22: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine einzige relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC vorliegt.

Die Studie GEM-3 wurde in 3 Studienzentren in den USA durchgeführt, die Expertise in der Behandlung von Patienten mit Epidermolysis bullosa haben. Auch in Deutschland werden Patienten mit DEB überwiegend in spezialisierten Zentren behandelt, da die Behandlung die Interaktion von einem interdisziplinären Behandlungsteam benötigt (s. auch Ausführungen in Modul 3). Es handelt sich zudem um eine genetische Erkrankung, für die keine Unterschiede z. B. in Bezug auf verschiedene Ethnien bekannt sind. Es wird insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

**4.3.1.3.1.6 Skindex-29, Symptome – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von „Skindex-29, Symptome“

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GEM-3  | Der Skindex-29 ist ein hautspezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Skindex-29 wurde in der Studie GEM-3 bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren eingesetzt. Die Erhebung fand in Woche 1 (Baseline) und in Woche 26 statt.<br><br>Der Skindex-29 besteht aus den 3 Domänen Symptome, Emotion und Funktion. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Domäne „Symptome“ im Bereich Morbidität dargestellt. |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials<sup>a</sup> für „Skindex-29, Symptome“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Niedrig                               | Ja                          | Ja                                  | Ja                                    | Nein                    | Hoch                          |
| a: Das Verzerrungspotenzial bezieht sich in diesem Kontext darauf, mit welcher Aussagesicherheit aus den Daten Aussagen zum erzielten Effekt des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur Kontrollgruppe BSC getroffen werden können. In die Bewertung fließen eine Reihe unterschiedlicher Aspekte mit ein, die dazu beitragen können, dass das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wird. Ungeachtet dessen kann der Endpunkt valide erhoben und in der Gesamtbetrachtung auch ein Zusatznutzen ableitbar sein. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (s. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Behandlung mit B-VEC oder Placebo erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnten nicht identifiziert werden.

Der Skindex-29 ist ein etabliertes und validiertes Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Hauterkrankungen. Der Skindex-29 misst den Einfluss der drei Domänen Symptome, Funktion und Emotion auf die Lebensqualität der Patienten. Da dabei der Patient als Ganzes im Fokus steht, ist die Messung nur sehr eingeschränkt für eine Studie mit intraindividuellem Randomisierung geeignet und die Daten haben lediglich deskriptiven Wert. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „hoch“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Skindex-29, Symptome“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Skindex-29, Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, gepaarte beobachtete Werte

| Studie                                                      | Behandlung     |    | Wert zum Studienbeginn (Woche 1)        | Werte zum Studienende (Woche 26)       | Differenz, Änderung des Wertes von Studienbeginn bis Studienende |
|-------------------------------------------------------------|----------------|----|-----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                             |                | N  | Mittelwert (SD)<br>Median (Min; Max)    | Mittelwert (SD)<br>Median (Min; Max)   |                                                                  |
| ITT, ≥12 Jahre, Patienten mit Werten am Studienende, N = 18 |                |    |                                         |                                        |                                                                  |
| Skindex-29, Symptome                                        |                |    |                                         |                                        |                                                                  |
| GEM-3                                                       | Alle Patienten | 18 | 67,36 (18,733)<br>70,00 (41,90; 100,00) | 65,03 (17,160)<br>67,39 (37,61; 97,14) | -2,33 Punkte                                                     |

In Tabelle 4-72 sind die Werte für die Patienten angegeben, für die sowohl zur Baseline als auch in Woche 26 Werte vorlagen. Dies sind 18 von 21 Patienten, entsprechend 85,7 %. Eine Baseline-Erhebung hat bei allen Patienten ab 12 Jahren (N = 21) stattgefunden. Der Mittelwert zu Studienbeginn für den Symptomscore des Skindex-29 betrug 64,79 Punkte, d. h. er liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie der Wert für die Patienten mit Werten zum Studienende.

Die Symptomerhebung des Skindex-29 führte über die Studie hinweg von einem mittleren Punktwert zum Baseline-Zeitpunkt von 67,36 zu einem mittleren Punktwert von 65,03 am Ende der Studie. Diese Veränderung entspricht einer mittleren Abnahme von 2,33 Punkten und damit einer geringfügigen Verbesserung der Symptomatik. Eine graphische Darstellung der Werte findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 (Abbildung 4-24).

Diese Beobachtung entspricht insgesamt der Erwartung. Im Rahmen der Skindex-29-Erhebung werden die Patienten gefragt, ob ihre Hauterkrankung dazu führt, dass ihre Haut schmerzt, brennt oder juckt, ob Wasser einen negativen Einfluss hat und ob die Haut gereizt ist, empfindlich ist oder blutet [92]. Trotz der Behandlung einer primären Zielwunde und einzelner sekundärer Wunden, wird nicht erwartet, dass sich die Gesamtaussage zum Hautzustand im Rahmen des Studienverlaufs bereits so weit verändert, dass die im Skindex-29 enthaltenen Fragen zur Symptomatik stark abweichend beantwortet werden. Trotz der vollständigen

Wundheilung behandelter Wunden, können die genannten Kriterien noch zutreffen. Zum Beispiel bleibt die Haut von DEB-Patienten unabhängig von einer erfolgreichen Behandlung empfindlich gegenüber Scherkräften, d. h. den Patienten müssen im Alltag immer noch vorsichtig sein und auch die Sorge, eine schwere Erkrankung zu haben, ist ihnen nicht genommen. In dem Sinne ist die Haut von DEB-Patienten auch nicht mit der Haut von Patienten mit den Hauterkrankungen zu vergleichen, die zur Validierung des Skindex herangezogen wurden (Hautkrebs (nicht Melanom), gutartiger Tumor, atopische Dermatitis, Akne, Rosazea, Psoriasis, Nagelerkrankungen, Warzen, Alopezie, andere) [46, 48]. In der Analyse von Nijsten et al. zur Validierung verschiedener Schweregrade wurden lediglich 16,2 % der Patienten der Symptomkategorie sehr schwer (ab 50 Punkte) zugeteilt, DEB-Patienten waren auch in diese Analysen nicht eingeschlossen. Die Patienten litten unter Akne, Psoriasis, seborrhoisches Ekzem, Alopecia areata, Vitiligo und Nävi [54].

Tabelle 4-73: Skindex-29, Rücklaufquoten

| Skindex-29             |                |
|------------------------|----------------|
| ITT, ≥12 Jahre, N = 21 |                |
| Baseline               | 21/21 (100 %)  |
| Woche 26               | 18/21 (85,7 %) |

Für nur 3 Patienten lag für Woche 26 keine Auswertung vor, d. h. die Rücklaufquote lag bei > 85 %.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-23: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine einzige relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC vorliegt.

Die Studie GEM-3 wurde in 3 Studienzentren in den USA durchgeführt, die Expertise in der Behandlung von Patienten mit Epidermolysis bullosa haben. Auch in Deutschland werden Patienten mit DEB überwiegend in spezialisierten Zentren behandelt, da die Behandlung die Interaktion von einem interdisziplinären Behandlungsteam benötigt (s. auch Ausführungen in Modul 3). Es handelt sich zudem um eine genetische Erkrankung, für die keine Unterschiede

z. B. in Bezug auf verschiedene Ethnien bekannt sind. Es wird insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

#### 4.3.1.3.1.7 Skindex-29, Emotion und Funktion – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Skindex-29, Emotion und Funktion“

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GEM-3  | Der Skindex-29 ist ein hautspezifischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Skindex-29 wurde in der Studie GEM-3 bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren eingesetzt. Die Erhebung fand in Woche 1 (Baseline) und in Woche 26 statt.<br><br>Der Skindex-29 besteht aus den 3 Domänen Symptome, Emotion und Funktion. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Domänen „Emotion“ und „Funktion“ im Bereich gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt. |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials<sup>a</sup> für „Skindex-29, Emotion und Funktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Niedrig                               | Ja                          | Ja                                  | Ja                                    | Nein                    | Hoch                          |
| a: Das Verzerrungspotenzial bezieht sich in diesem Kontext darauf, mit welcher Aussagesicherheit aus den Daten Aussagen zum erzielten Effekt des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur Kontrollgruppe BSC getroffen werden können. In die Bewertung fließen eine Reihe unterschiedlicher Aspekte mit ein, die dazu beitragen können, dass das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wird. Ungeachtet dessen kann der Endpunkt valide erhoben und in der Gesamtbetrachtung auch ein Zusatznutzen ableitbar sein. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (s. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Behandlung mit B-VEC oder Placebo erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnten nicht identifiziert werden.

Der Skindex-29 ist ein etabliertes und validiertes Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten mit Hauterkrankungen. Der Skindex-29 misst den Einfluss der drei Domänen Symptome, Funktion und Emotion auf die Lebensqualität der Patienten. Da dabei der Patient als Ganzes im Fokus steht, ist die Messung nur sehr eingeschränkt für eine Studie mit intraindividuellem Randomisierung geeignet und die Daten haben lediglich deskriptiven Wert. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als „hoch“ eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Skindex-29, Emotion und Funktion“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Skindex-29, Emotion und Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, gepaarte beobachtete Werte

| Studie                                                      | Behandlung     |    | Wert zum Studienbeginn (Woche 1)       | Werte zum Studienende (Woche 26)       | Differenz, Änderung des Wertes von Studienbeginn bis Studienende |
|-------------------------------------------------------------|----------------|----|----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                             |                | N  | Mittelwert (SD)<br>Median (Min; Max)   | Mittelwert (SD)<br>Median (Min; Max)   |                                                                  |
| ITT, ≥12 Jahre, Patienten mit Werten am Studienende, N = 18 |                |    |                                        |                                        |                                                                  |
| Skindex-29, Emotion                                         |                |    |                                        |                                        |                                                                  |
| GEM-3                                                       | Alle Patienten | 18 | 54,72 (19,299)<br>53,75 (28,50; 90,00) | 52,06 (18,161)<br>47,50 (30,50; 94,00) | -2,66                                                            |
| Skindex-29, Funktion                                        |                |    |                                        |                                        |                                                                  |
| GEM-3                                                       | Alle Patienten | 18 | 54,11 (19,447)<br>51,25 (23,06; 93,89) | 53,14 (20,222)<br>51,14 (26,39; 95,00) | -0,97                                                            |

In Tabelle 4-76 sind die Werte für die Patienten angegeben, für die sowohl zur Baseline als auch in Woche 26 Werte vorlagen. Dies sind 18 von 21 Patienten, entsprechend 85,7 %. Eine Baseline-Erhebung hat bei allen Patienten ab 12 Jahren (N = 21) stattgefunden. Der Mittelwert zu Studienbeginn für den Emotionsscore des Skindex-29 betrug 55,96 Punkte, der Funktionsscore entsprechend 51,61, d. h. beide Werte liegen in einer ähnlichen Größenordnung wie der jeweilige Wert für die Patienten mit Werten zum Studienende.

Über den Studienverlauf nahmen die Werte zur Emotion um im Mittel 2,66 Punkte ab, die Werte zum Bereich Funktion um -0,97, d. h. sie veränderten sich kaum.

Im Bereich Emotion werden die Patienten u. a. gefragt, ob sie sich Sorgen machen, dass ihre Hauterkrankung schwerwiegend sei oder dass sie Narben bekommen können [92]. Beides sind Aspekte, die auf DEB-Patienten unabhängig von ihrer Behandlung zutreffen. Des Weiteren werden sie gefragt, ob ihre Hauterkrankung zu Depressionen, Schamgefühl, Verärgerung, Frustration oder Ärger führt und ob sie sich Sorgen machen, dass ihre Hauterkrankung schlimmer werden könnte. Im Bereich der Funktion stehen Aspekte des täglichen Lebens wie Schlaf, Hobbies, Sozialleben, Selbstbestimmung, Sexualleben und Müdigkeit im Vordergrund. Es entspricht der Erwartung, dass in Bezug auf diese Aspekte des täglichen Lebens im Verlauf der Studie GEM-3 noch keine relevante Verbesserung beobachtet werden konnte.

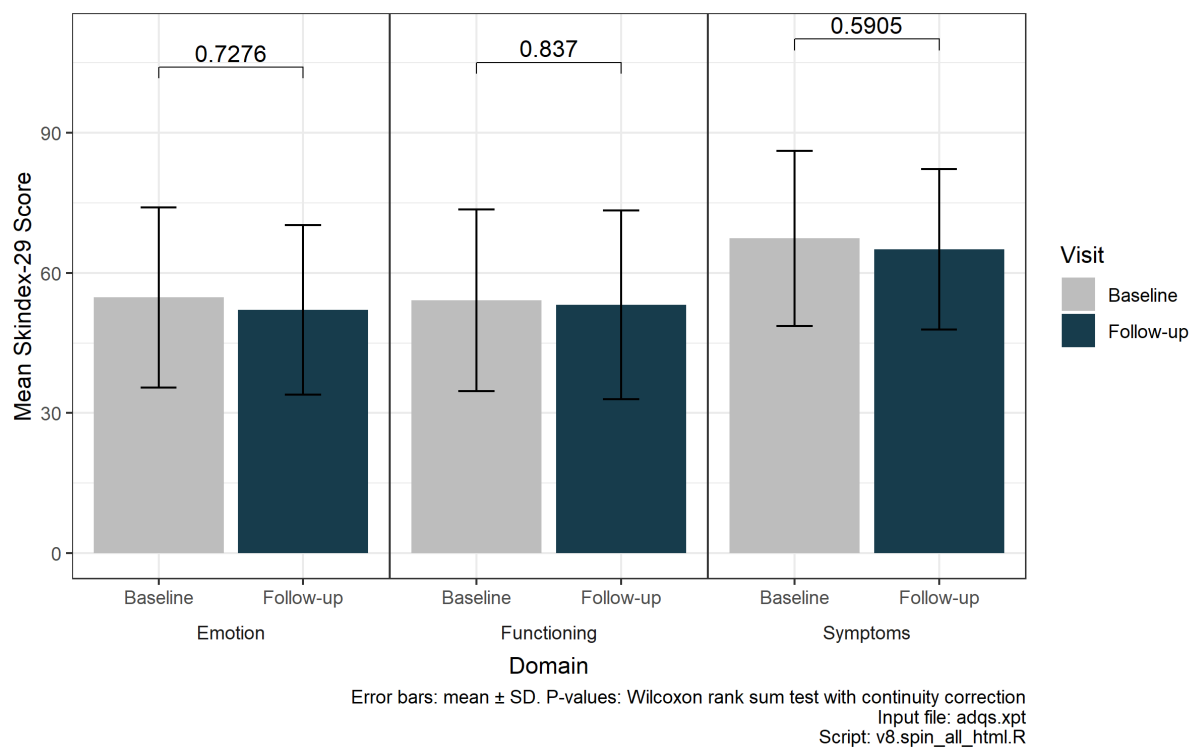


Abbildung 4-24: Graphische Darstellung der mittleren Werte für die Domänen Emotion, Funktion und Symptome

Abbildung 4-24 stellt die Werte zu Studienbeginn und -ende für die drei Skindex-19-Domänen graphisch dar. Erwartungsgemäß ist über den Studienverlauf keine große Änderung der Werte zu verzeichnen. Die leichte Abnahme der Werte (Verbesserung) stellt keine statistisch signifikante Veränderung dar.

Neben den einzelnen Domänen des Skindex-29 lässt sich auch ein Gesamtscore berechnen. Eine entsprechende Berechnung war im SAP der Studie GEM-3 nicht vorgesehen, die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 4-77 ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Skindex-29, Gesamtscore aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, gepaarte beobachtete Werte

| Studie                                                      | Behandlung     |    | Wert zum Studienbeginn (Woche 1)     | Werte zum Studienende (Woche 26)      | Differenz, Änderung des Wertes von Studienbeginn bis Studienende |
|-------------------------------------------------------------|----------------|----|--------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
|                                                             |                | N  | Mittelwert (SD)<br>Median (Min; Max) | Mittelwert (SD)<br>Median (Min; Max)  |                                                                  |
| ITT, ≥12 Jahre, Patienten mit Werten am Studienende, N = 18 |                |    |                                      |                                       |                                                                  |
| Skindex-29, Gesamtscore                                     |                |    |                                      |                                       |                                                                  |
| GEM-3                                                       | Alle Patienten | 18 | 57,51 (17,38)<br>54,69 (30; 91,61)   | 55,62 (17,43)<br>57,41 (33,45; 91,44) | -1,89                                                            |

Die Ergebnisse zum Gesamtscore der Patienten sind in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen für die einzelnen Domänen.

Tabelle 4-78: Skindex-29, Rücklaufquoten

| <b>Skindex-29</b>             |                |
|-------------------------------|----------------|
| <b>ITT, ≥12 Jahre, N = 21</b> |                |
| Baseline                      | 21/21 (100 %)  |
| Woche 26                      | 18/21 (85,7 %) |

Für nur 3 Patienten lag für Woche 26 keine Auswertung vor, d. h. die Rücklaufquote lag bei > 85 %.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-25: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine einzige relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC vorliegt.

Die Studie GEM-3 wurde in 3 Studienzentren in den USA durchgeführt, die Expertise in der Behandlung von Patienten mit Epidermolysis bullosa haben. Auch in Deutschland werden Patienten mit DEB überwiegend in spezialisierten Zentren behandelt, da die Behandlung die

Interaktion von einem interdisziplinären Behandlungsteam benötigt (s. auch Ausführungen in Modul 3). Es handelt sich zudem um eine genetische Erkrankung, für die keine Unterschiede z. B. in Bezug auf verschiedene Ethnien bekannt sind. Es wird insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

**4.3.1.3.1.8 Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-79: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten“

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GEM-3  | <p>Folgende Gesamtraten unerwünschter Ereignisse werden für die Nutzenbewertung von B-VEC herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate UE (ergänzend)</li> <li>• Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE)</li> <li>• Gesamtrate schwerer UE</li> <li>• Gesamtrate der Abbrüche wegen UE</li> </ul> <p>Als unerwünschtes Ereignis wird jedes nachteilige Vorkommnis in der klinischen Untersuchung angesehen, das bei einem Patienten aufgetreten ist, der die Studienmedikation bekommen hat. Dabei muss das Ereignis nicht notwendigerweise in direktem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Ein unerwünschtes Ereignis konnte somit jegliches ungünstige und unbeabsichtigte Signal (inklusive eines Laborbefundes außerhalb der Norm), Symptom, Erkrankung, oder Verschlechterung einer vorbestehenden Erkrankung sein, welches während des Behandlungszeitraums auftrat.</p> <p>SUE waren in der Studie GEM-3 definiert als alle nachteiligen medizinischen Vorkommnisse (unabhängig von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation), welche einer der folgenden Kategorien entsprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereignis mit Todesfolge</li> <li>• Lebensbedrohliches Ereignis (der Patient war unmittelbar gefährdet, zu versterben)</li> <li>• Hospitalisierung oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes</li> <li>• Bleibende oder schwerwiegende Behinderung</li> <li>• Genetischer Defekt oder ein Geburtsfehler</li> </ul> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse werden nach CTCAE klassifiziert (Grad 3 und 4).</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden über den gesamten Studienverlauf hinweg dokumentiert.</p> |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials<sup>a</sup> für „Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Niedrig                               | Ja                          | Ja                                  | Ja                                    | Nein                    | Hoch                          |
| a: Das Verzerrungspotenzial bezieht sich in diesem Kontext darauf, mit welcher Aussagesicherheit aus den Daten Aussagen zum erzielten Effekt des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur Kontrollgruppe BSC getroffen werden können. In die Bewertung fließen eine Reihe unterschiedlicher Aspekte mit ein, die dazu beitragen können, dass das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wird. Ungeachtet dessen kann der Endpunkt valide erhoben und in der Gesamtbetrachtung auch ein Zusatznutzen ableitbar sein. |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (s. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Behandlung mit B-VEC oder Placebo erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnten nicht identifiziert werden.

Die unerwünschten Ereignisse wurden in der Studie GEM-3 nach international anerkannten Kriterien klassifiziert und über die gesamte Studiendauer erhoben. Dieser grundsätzlich unverzerrten Erhebung steht entgegen, dass die Randomisierungseinheit der Studie Wunden und nicht Patienten waren, unerwünschte Ereignisse jedoch nicht auf die behandelte Wunde beschränkt sein müssen, sondern naturgemäß auch den gesamten Patienten betreffen können. Allein für Ereignisse, für die sich eindeutig ein Zusammenhang zu einer Wunde des primären Wundpaares feststellen lässt, lässt sich somit eine unverzerrte Aussage eines Gruppenunterschiedes treffen. Aus diesem Grund wird insgesamt das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten“ als „hoch“ eingestuft.

Trotz des grundsätzlich als „hoch“ verzerrt eingestuften Verzerrungspotenzials für die Erhebung der unerwünschten Ereignisse sind die vorliegenden Daten geeignet, zur Zusatznutzenaussage relevant beizutragen. Als Gentherapie hat B-VEC einen klar definierten Wirkmechanismus, der es – zusammen mit Analysen zur systemischen Aufnahme des Vektors – erlaubt, den Zusammenhang von unerwünschten Ereignissen mit der Studienmedikation zuverlässig einzuschätzen. Um dies zu ermöglichen, sind in der folgenden Ergebnisdarstellung Ergebnisse der Studie GEM-1 (Abschnitt 4.3.1.3.1.8.1) und der Studie B-VEC-EX-02 (4.3.1.3.1.8.2) vollständig ergänzend dargestellt. Die Ergebnisse der Studie GEM-1 umfassen dabei, neben einer Auflistung der beobachteten unerwünschten Ereignisse, Ergebnisse zur PCR-Untersuchung von Blut- und Urinproben (Nachweis des Vektors).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Übersicht

| Studie                          | Parameter                                                                    | Patienten mit Ereignis, n (%) |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Safety-Population N = 31</b> |                                                                              |                               |
| GEM-3                           | Gesamtrate unerwünschter Ereignisse                                          | 18 (58,1 %)                   |
|                                 | Ereignisse mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation              | 1 (3,2 %)                     |
|                                 | Schwere unerwünschte Ereignisse                                              | 2 (6,5 %)                     |
|                                 | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse                                       | 3 (9,7 %)                     |
|                                 | Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben | 0                             |

Im Verlauf der Studie GEM-3 berichteten 18 Patienten (58,1 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Pruritus, Schüttelfrost und Plattenepithelkarzinome, die jeweils von 3 Patienten (9,7 %) berichtet wurden. Der Großteil der unerwünschten Ereignisse war mild oder moderat in der Schwere. Ein unerwünschtes Ereignis, Erythem, wurde vom Prüfarzt als möglicherweise („possible“) mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft (Detailbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.3.1.9).

3 Patienten hatten ein schweres unerwünschtes Ereignis: ein Patient wurde zu drei Anlässen stationär aufgenommen (einmal aufgrund von Durchfall und zweimal aufgrund von schwerer Anämie), ein Patient wurde für die Behandlung von Zellulitis stationär aufgenommen und ein Patient wurde aufgrund einer positiven Blutkultur in Zusammenhang mit seinem Hämodialysekatheter hospitalisiert. Alles diese Ereignisse sind in guter Übereinstimmung mit dem allgemeinen Krankheitsbild der DEB (s. Modul 3.2.1).

Keines der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse führte zu einem Behandlungsabbruch.

Tabelle 4-82: Unerwünschte Ereignisse, die von mehr als einem Patienten berichtet worden sind

| Studie                          | SOC (System Organ Class)<br>PT (Preferred Term) | Patienten mit Ereignis, n (%) |
|---------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Safety-Population N = 31</b> |                                                 |                               |
| GEM-3                           | Gesamtrate unerwünschter Ereignisse             | 18 (58,1 %)                   |

|                                               |                                                                                               |           |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
|                                               | <b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>                                    |           |
|                                               | Pruritus                                                                                      | 3 (9,7 %) |
|                                               | Erythem                                                                                       | 2 (6,5 %) |
|                                               | Ausschlag                                                                                     | 2 (6,5 %) |
|                                               | <b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                      |           |
|                                               | Schüttelfrost                                                                                 | 3 (9,7 %) |
|                                               | <b>SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> |           |
|                                               | Plattenepithelkarzinom                                                                        | 3 (9,7 %) |
|                                               | <b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                        |           |
|                                               | Husten                                                                                        | 2 (6,5 %) |
|                                               | Rhinorrhoe                                                                                    | 2 (6,5 %) |
| SOC (System Organ Class); PT (Preferred Term) |                                                                                               |           |

Bei dem Großteil der unerwünschten Ereignisse handelt es sich um einzelne Ereignisse, die weder von mehreren Patienten berichtet wurden noch unerwartete Ereignisse in dem eingeschlossenen Patientenkollektiv darstellen. In Tabelle 4-82 sind alle Ereignisse angegeben, die jeweils von mehr als einem Patienten berichtet wurden. Mit Ausnahme des Erythems (s. oben) wurde für alle Ereignisse ein Zusammenhang mit der Studienmedikation als unwahrscheinlich („unlikely“) oder nicht gegeben („unrelated“) eingestuft. Eine Übersicht aller in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse folgt in Tabelle 4-83.

Tabelle 4-83: Unerwünschte Ereignisse in der Studie GEM-3, alle Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT)

| Studie                          | SOC (System Organ Class)<br>PT (Preferred Term)            | Anzahl der Patienten | Anzahl der Ereignisse |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>Safety-Population N = 31</b> |                                                            |                      |                       |
| GEM-3                           | Unerwünschte Ereignisse insgesamt                          | 18                   | 45                    |
|                                 | <b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b> | 10                   | 19                    |
|                                 | Pruritus                                                   | 3                    | 4                     |
|                                 | Erythem                                                    | 2                    | 2                     |
|                                 | Ausschlag                                                  | 2                    | 2                     |
|                                 | Blase                                                      | 1                    | 1                     |
|                                 | Dermatitis akneiform                                       | 1                    | 1                     |
|                                 | Kontaktdermatitis                                          | 1                    | 3                     |
|                                 | Handekzem                                                  | 1                    | 1                     |
|                                 | Hautläsion                                                 | 1                    | 1                     |
|                                 | Hautplaque                                                 | 1                    | 1                     |
|                                 | Urtikaria                                                  | 1                    | 1                     |

| Studie                          | SOC (System Organ Class)<br>PT (Preferred Term)                                               | Anzahl der<br>Patienten | Anzahl der<br>Ereignisse |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| <b>Safety-Population N = 31</b> |                                                                                               |                         |                          |
|                                 | Xanthom                                                                                       | 1                       | 2                        |
|                                 | <b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                      | 4                       | 5                        |
|                                 | Schüttelfrost                                                                                 | 3                       | 3                        |
|                                 | Ermüdung                                                                                      | 1                       | 1                        |
|                                 | Fieber                                                                                        | 1                       | 1                        |
|                                 | <b>SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> | 3                       | 4                        |
|                                 | Plattenepithelkarzinom                                                                        | 3                       | 4                        |
|                                 | <b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                        | 3                       | 4                        |
|                                 | Husten                                                                                        | 2                       | 2                        |
|                                 | Rhinorrhoe                                                                                    | 2                       | 2                        |
|                                 | <b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                                           | 2                       | 3                        |
|                                 | Diarrhoe                                                                                      | 1                       | 1                        |
|                                 | Übelkeit                                                                                      | 1                       | 1                        |
|                                 | Erbrechen                                                                                     | 1                       | 1                        |
|                                 | <b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                           | 2                       | 2                        |
|                                 | COVID-19                                                                                      | 1                       | 1                        |
|                                 | Zellulitis                                                                                    | 1                       | 1                        |
|                                 | <b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>                            | 2                       | 2                        |
|                                 | Arthralgie                                                                                    | 1                       | 1                        |
|                                 | Schmerz in einer Extremität                                                                   | 1                       | 1                        |
|                                 | <b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                      | 1                       | 2                        |
|                                 | Anämie                                                                                        | 1                       | 2                        |
|                                 | <b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>                | 1                       | 1                        |
|                                 | Frakturdislokation                                                                            | 1                       | 1                        |
|                                 | <b>SOC: Untersuchungen</b>                                                                    | 1                       | 1                        |
|                                 | Blutkultur positiv                                                                            | 1                       | 1                        |
|                                 | <b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                    | 1                       | 1                        |
|                                 | Schwindelgefühl                                                                               | 1                       | 1                        |
|                                 | <b>SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>                                           | 1                       | 1                        |

| Studie                                        | SOC (System Organ Class)<br>PT (Preferred Term) | Anzahl der<br>Patienten | Anzahl der<br>Ereignisse |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| <b>Safety-Population N = 31</b>               |                                                 |                         |                          |
|                                               | Wundendrainage                                  | 1                       | 1                        |
| SOC (System Organ Class); PT (Preferred Term) |                                                 |                         |                          |

In Tabelle 4-83 sind alle unerwünschten Ereignisse, die in der Studie GEM-3 aufgetreten sind, nach SOC (System Organ Class) und PT (Preferred Term) aufgelistet. Die nachfolgende Tabelle 4-84 listet zudem alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), die aufgetreten sind. Für keines der SUE wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet. 4 der 5 schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden ebenfalls als „schwer“ eingestuft, die positive Blutkultur wurde lediglich als moderat eingestuft, obwohl sie zu einer stationären Aufnahme des Patienten führte. Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden im Zeitraum der Studie behandelt und bestanden am Ende der Studie nicht mehr. Jedes schwerwiegende bzw. schwere unerwünschte Ereignis ist jeweils bei nur einem Patienten (3,2 %) aufgetreten.

Tabelle 4-84: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie GEM-3 nach SOC und PT

| Studie                                        | SOC (System Organ Class)<br>PT (Preferred Term)          | Anzahl der<br>Patienten | Anzahl der<br>Ereignisse | Einstufung<br>als<br>„schwer“ |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| <b>Safety-Population N = 31</b>               |                                                          |                         |                          |                               |
| GEM-3                                         | SUE insgesamt                                            | 3                       | 5                        |                               |
|                                               | <b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>      | 1                       | 1                        |                               |
|                                               | Diarrhoe                                                 | 1                       | 1                        | Ja                            |
|                                               | <b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>      | 1                       | 1                        |                               |
|                                               | Zellulitis                                               | 1                       | 1                        | Ja                            |
|                                               | <b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b> | 1                       | 2                        |                               |
|                                               | Anämie                                                   | 1                       | 2                        | Ja                            |
|                                               | <b>SOC: Untersuchungen</b>                               | 1                       | 1                        |                               |
|                                               | Blutkultur positiv                                       | 1                       | 1                        | Nein<br>(moderat)             |
| SOC (System Organ Class); PT (Preferred Term) |                                                          |                         |                          |                               |

Schwerwiegende Immunreaktionen mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden in der Studie GEM-3 nicht beobachtet.

#### 4.3.1.3.1.8.1 Ergänzende Darstellung unerwünschter Ereignisse aus der GEM-1-Studie

In der Studie GEM-1 wurden Blut- und Urinproben auf Vektor-DNA untersucht. In keiner der Proben konnte DNA des (nicht-replizierenden) Vektors nachgewiesen werden (s. Tabelle 4-85 und Tabelle 4-86), d. h. B-VEC wird nicht oder nur in sehr geringem Ausmaß systemisch aufgenommen [93]. Das pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil von B-VEC lässt dementsprechend keine systemischen Nebenwirkungen durch die Therapie in relevantem Ausmaß erwarten.

Tabelle 4-85: Vector Shedding Analyse im Phase-1-Teil der Studie GEM-1

|                                                                 | Probenart | Studientag | Ergebnisse <sup>a</sup> |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|------------|-------------------------|
| 1                                                               | Blut      | 0          | <LOD                    |
|                                                                 | Blut      | 2          | <LOD                    |
|                                                                 | Blut      | 28         | Negativ                 |
|                                                                 | Blut      | 30         | Negativ                 |
|                                                                 | Blut      | 42         | <LOD                    |
|                                                                 | Urin      | 0          | <LOD                    |
|                                                                 | Urin      | 2          | Negativ                 |
|                                                                 | Urin      | 14         | <LOD                    |
| 2                                                               | Blut      | 0          | <LOD                    |
|                                                                 | Blut      | 2          | <LOD                    |
|                                                                 | Blut      | 14         | <LOD                    |
|                                                                 | Blut      | 28         | Negativ                 |
|                                                                 | Urin      | 30         | Negativ                 |
|                                                                 | Urin      | 0          | Negativ                 |
|                                                                 | Urin      | 2          | Negativ                 |
|                                                                 | Urin      | 14         | Negativ                 |
|                                                                 | Urin      | 28         | Negativ                 |
|                                                                 | Urin      | 30         | <LOD                    |
| a: < LOD = unter der Nachweisgrenze (<100 Kopien/qPCR Reaktion) |           |            |                         |

Tabelle 4-86: Vector Shedding Analyse im Phase-2-Teil der Studie GEM-1

|   | Probenart | Studientag | Ergebnisse <sup>a</sup> |
|---|-----------|------------|-------------------------|
| 1 | Blut      | 117        | <LOD                    |
| 2 | Blut      | 60         | Negativ                 |
| 3 | Blut      | 30         | Negativ                 |

|                                                                | Probenart | Studientag | Ergebnisse <sup>a</sup> |
|----------------------------------------------------------------|-----------|------------|-------------------------|
| 4                                                              | Blut      | 30         | <LOD                    |
| 5                                                              | Blut      | 30         | <LOD                    |
| 6                                                              | Urin      | 117        | <LOD                    |
| 7                                                              | Urin      | 60         | <LOD                    |
| 8                                                              | Urin      | 30         | <LOD                    |
|                                                                | Urin      | 60         | <LOD                    |
| 9                                                              | Urin      | 30         | Negativ                 |
|                                                                | Urin      | 60         | <LOD                    |
| a: <LOD = unter der Nachweisgrenze (<100 Kopien/qPCR Reaktion) |           |            |                         |

Übereinstimmend mit dem Ergebnis der Untersuchung der Blut- und Urinproben, wurden keine schweren systemischen unerwünschten Ereignisse berichtet, für die ein Zusammenhang mit der Studienmedikation als möglich erachtet wurde.

In der Studie GEM-1 mit weniger Patienten und einer kürzeren Beobachtungsdauer wurden insgesamt weder schwere noch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet. So wie in GEM-3 hat auch in der Phase-I/II-Studie GEM-1 kein Patient die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten“ aus der Studie GEM-1, Gesamtraten

| Studie                          | Parameter                                                                    | Patienten mit Ereignis, n (%) |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Safety-Population N = 12</b> |                                                                              |                               |
| GEM-1                           | Gesamtrate unerwünschter Ereignisse                                          | 9 (75 %)                      |
|                                 | Ereignisse mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation              | 4 (33,3 %)                    |
|                                 | Schwere unerwünschte Ereignisse                                              | 0                             |
|                                 | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse                                       | 0                             |
|                                 | Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben | 0                             |

Analog zu dem Vorgehen für die in der Studie GEM-3 aufgetretenen Ereignisse sind in der folgenden Tabelle auch alle in der Phase-1/2-Studien GEM-1 aufgetretenen Ereignisse vollständig gelistet.

Tabelle 4-88: Unerwünschte Ereignisse in der Studie GEM-1, alle Ereignisse nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT)

| Studie                          | SOC (System Organ Class)<br>PT (Preferred Term)                          | Anzahl der<br>Patienten | Anzahl der<br>Ereignisse |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| <b>Safety-Population N = 12</b> |                                                                          |                         |                          |
| GEM-3                           | Unerwünschte Ereignisse insgesamt                                        | 9                       | 35                       |
|                                 | <b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | 4                       | 14                       |
|                                 | Pruritus an der Applikationsstelle                                       | 2                       | 2                        |
|                                 | Blauer Fleck an der Applikationsstelle                                   | 1                       | 1                        |
|                                 | Erythem an der Applikationsstelle                                        | 1                       | 1                        |
|                                 | Ausschlag an der Applikationsstelle                                      | 1                       | 1                        |
|                                 | Ermüdung                                                                 | 1                       | 1                        |
|                                 | Kältegefühl                                                              | 1                       | 1                        |
|                                 | Erythem an der Injektionsstelle                                          | 1                       | 2                        |
|                                 | Schmerzen an der Injektionsstelle                                        | 1                       | 3                        |
|                                 | Schwellung an der Injektionsstelle                                       | 1                       | 1                        |
|                                 | Fieber                                                                   | 1                       | 1                        |
|                                 | <b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                      | 4                       | 5                        |
|                                 | Bakterielle Kolpitis                                                     | 1                       | 1                        |
|                                 | Pharyngitis durch Streptokokken                                          | 1                       | 1                        |
|                                 | Eitriger Ausfluss                                                        | 1                       | 2                        |
|                                 | Wundinfektion durch Pseudomonas                                          | 1                       | 1                        |
|                                 | <b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>               | 3                       | 5                        |
|                                 | Erythem                                                                  | 1                       | 1                        |
|                                 | Pruritus                                                                 | 1                       | 1                        |
|                                 | Ausschlag                                                                | 1                       | 2                        |
|                                 | Ausschlag generalisiert                                                  | 1                       | 1                        |
|                                 | <b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      | 2                       | 2                        |
|                                 | Diarrhoe                                                                 | 1                       | 1                        |
|                                 | Übelkeit                                                                 | 1                       | 1                        |
|                                 | <b>SOC: Untersuchungen</b>                                               | 2                       | 2                        |
|                                 | Bakterieller Test positiv                                                | 2                       | 2                        |
|                                 | <b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   | 2                       | 2                        |
|                                 | Nasenverstopfung                                                         | 1                       | 1                        |

| Studie                                        | SOC (System Organ Class)<br>PT (Preferred Term)                                | Anzahl der<br>Patienten | Anzahl der<br>Ereignisse |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| <b>Safety-Population N = 12</b>               |                                                                                |                         |                          |
|                                               | Rachenreizung                                                                  | 1                       | 1                        |
|                                               | <b>SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe</b>                            | 2                       | 2                        |
|                                               | Gastrostomie                                                                   | 1                       | 1                        |
|                                               | Wundbehandlung                                                                 | 1                       | 1                        |
|                                               | <b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</b>                                      | 1                       | 1                        |
|                                               | Arzneimittelüberempfindlichkeit                                                | 1                       | 1                        |
|                                               | <b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b> | 1                       | 1                        |
|                                               | Wundkomplikation                                                               | 1                       | 1                        |
|                                               | <b>SOC: Produktprobleme</b>                                                    | 1                       | 1                        |
|                                               | Anomaler Geschmack eines Produktes                                             | 1                       | 1                        |
| SOC (System Organ Class); PT (Preferred Term) |                                                                                |                         |                          |

#### 4.3.1.3.1.8.2 Ergänzende Darstellung unerwünschter Ereignisse aus der Studie B-VEC-EX-02

In der Studie B-VEC-EX-02 konnten die Patienten der Studie GEM-3 weiterbehandelt werden und auch neue Patienten rekrutiert werden. Daraus ergab sich für 24 Patienten aus der Phase-III-Studie insgesamt eine Dauer unter Studienmedikation von im Mittel 602,1 Tagen, für die neu aufgenommenen Patienten von 342,7 Tagen. Alle 47 Patienten zusammen wurden im Mittel 475,1 Tage beobachtet.

Bei 74,5 % der Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf, das häufigste Ereignis war eine COVID-19-Infektion (31,9 %), gefolgt von Husten (19,1 %) und Fieber (14,9 %).

Schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden von jeweils 21,3 % und 29,8 % der Patienten berichtet. Für keines dieser Ereignisse wurde ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet.

Todesfälle oder Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen gab es in der Studie B-VEC-EX-02 nicht.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten“ aus der Studie B-VEC-EX-02, Gesamtraten

| Studie      | Parameter                                                                      | Patienten mit Ereignis, n (%)     |                              |                         |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------|
|             |                                                                                | „Rollover“<br>Patienten<br>N = 24 | Naive<br>Patienten<br>N = 23 | Alle Patienten<br>N =47 |
| B-VEC-EX-02 | Gesamtrate unerwünschter Ereignisse                                            | 17 (70,8)                         | 18 (78,3)                    | 35 (74,5)               |
|             | Ereignisse mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation                | 0                                 | 1 (4,3)                      | 1 (2,1)                 |
|             | Schwere unerwünschte Ereignisse                                                | 8 (33,3)                          | 2 (8,7)                      | 10 (21,3)               |
|             | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse                                         | 9 (37,5)                          | 5 (21,7)                     | 14 (29,8)               |
|             | Schwerwiegende Ereignisse mit möglichem Zusammenhang mit der Studienmedikation | 0                                 | 0                            | 0                       |
|             | SUE, die zum Tod geführt haben                                                 | 0                                 | 0                            | 0                       |
|             | Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben   | 0                                 | 0                            | 0                       |
|             | Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studie geführt haben              | 0                                 | 0                            | 0                       |

In der folgenden Tabelle 4-90 sind alle Ereignisse angegeben, die in der Studie B-VEC-EX-02 bei mehr als 5 % der Patienten aufgetreten sind, auch hier aufgeschlüsselt nach SOC und PT.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten beobachtet wurden“ aus der Studie B-VEC-EX-02

| Studie      | Parameter                                                              | Patienten mit Ereignis, n (%)     |                              |                          |
|-------------|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------|
|             |                                                                        | „Rollover“<br>Patienten<br>N = 24 | Naive<br>Patienten<br>N = 23 | Alle Patienten<br>N =47) |
| B-VEC-EX-02 | <b>SOC (System Organ Class)<br/>PT (Preferred Term)</b>                |                                   |                              |                          |
|             | <b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                    |                                   |                              |                          |
|             | COVID-19                                                               | 9 (37,5)                          | 6 (26,1)                     | 15 (31,9)                |
|             | Hautinfektion                                                          | 4 (16,7)                          | 2 (8,7)                      | 6 (12,8)                 |
|             | Zellulitis                                                             | 3 (12,5)                          | 1 (4,3)                      | 4 (8,5)                  |
|             | Rhinitis                                                               | 3 (12,5)                          | 1 (4,3)                      | 4 (8,5)                  |
|             | Wundinfektion                                                          | 2 (8,3)                           | 1 (4,3)                      | 3 (6,4)                  |
|             | <b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |                                   |                              |                          |
|             | Husten                                                                 | 6 (25,0)                          | 3 (13,0)                     | 9 (19,1)                 |
|             | Rhinorrhoe                                                             | 2 (8,3)                           | 2 (8,7)                      | 4 (8,5)                  |
|             | <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>    |                                   |                              |                          |

| Studie                                        | Parameter                                           | Patienten mit Ereignis, n (%)     |                              |                          |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------|
|                                               |                                                     | „Rollover“<br>Patienten<br>N = 24 | Naive<br>Patienten<br>N = 23 | Alle Patienten<br>N = 47 |
|                                               | SOC (System Organ Class)<br>PT (Preferred Term)     |                                   |                              |                          |
|                                               | Fieber                                              | 5 (20,8)                          | 2 (8,7)                      | 7 (14,9)                 |
|                                               | <b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b> |                                   |                              |                          |
|                                               | Erbrechen                                           | 2 (8,3)                           | 3 (13,0)                     | 5 (10,6)                 |
|                                               | Diarrhoe                                            | 2 (8,3)                           | 1 (4,3)                      | 3 (6,4)                  |
|                                               | <b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>   |                                   |                              |                          |
|                                               | Dehydratation                                       | 2 (8,3)                           | 1 (4,3)                      | 3 (6,4)                  |
| SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term |                                                     |                                   |                              |                          |

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-26: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine einzige relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC vorliegt.

Die Studie GEM-3 wurde in 3 Studienzentren in den USA durchgeführt, die Expertise in der Behandlung von Patienten mit Epidermolysis bullosa haben. Auch in Deutschland werden Patienten mit DEB überwiegend in spezialisierten Zentren behandelt, da die Behandlung die Interaktion von einem interdisziplinären Behandlungsteam benötigt (s. auch Ausführungen in Modul 3). Es handelt sich zudem um eine genetische Erkrankung, für die keine Unterschiede z. B. in Bezug auf verschiedene Ethnien bekannt sind. Es wird insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

**4.3.1.3.1.9 Spezifische unerwünschte Ereignisse – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Operationalisierung von „Spezifische unerwünschte Ereignisse“

| Studie | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GEM-3  | <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren im Studienprotokoll nicht prädefiniert.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die eine Immunreaktion darstellen und vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv als mit der Prüfmedikation zusammenhängend eingestuft wurden, sollten dem Monitor/Sponsor gemeldet werden.</p> <p>Im Studienbericht ist zusätzlich das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen gesondert berichtet.</p> <p>Entsprechend den G-BA Vorgaben zur Endpunktdarstellung (s. grauer Kasten in Abschnitt 4.3.1.3.1) sind alle spezifischen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT darzustellen, die mit einer bestimmten Häufigkeit aufgetreten sind, d. h.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle UE, die bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind</li> <li>• Alle SUE und schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind</li> </ul> <p>Darüber hinaus sollen unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben, deskriptiv gelistet werden.</p> |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Spezifische unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie     | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
| GEM-3      | Niedrig                               | Ja                          | Ja                                  | Ja                                    | Nein                    | Hoch                          |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (s. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Behandlung mit B-VEC oder Placebo erfolgte verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnten nicht identifiziert werden.

Die unerwünschten Ereignisse wurden in der Studie GEM-3 nach international anerkannten Kriterien klassifiziert und über die gesamte Studiendauer erhoben. Dieser grundsätzlich unverzerrten Erhebung steht entgegen, dass die Randomisierungseinheit der Studie Wunden und nicht Patienten waren, unerwünschte Ereignisse jedoch nicht auf die behandelte Wunde beschränkt sein müssen, sondern naturgemäß auch den gesamten Patienten betreffen können. Allein aus diesem Grund der fehlenden unabhängigen Kontrollgruppe wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Spezifische unerwünschte Ereignisse“ als „hoch“ eingestuft. Abweichend von dieser Einstufung kann es – gerade aufgrund der topischen Applikation von B-VEC – für einzelne Ereignisse möglich sein, z. B. einen Zusammenhang mit der Studienmedikation mit hoher Aussagesicherheit auszuschließen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Spezifische unerwünschte Ereignisse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Als spezifische unerwünschte Ereignisse werden folgende Ereignisse gesondert betrachtet:

1. Häufige unerwünschte Ereignisse (bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten)
2. Häufige SUE oder häufige schwere UE (bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten)
3. Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben
4. Unerwünschte Ereignisse mit mindestens „möglichem“ Zusammenhang mit der Studienmedikation („möglicher Zusammenhang“ oder „Zusammenhang“)
5. Unerwünschte Ereignisse, die im Studienbericht als relevante Ereignisse im Anwendungsgebiet DEB gesondert berichtet sind

### **Zu 1. Häufige unerwünschte Ereignisse**

Keine unerwünschten Ereignisse in der Studie GEM-3 erfüllten das vorgegebene Kriterium. Einzelne Ereignisse, die von mehr als einem Patienten berichtet wurden, betrafen maximal 3 Patienten, was 9,7 % der Studienpopulation entspricht (< 10 %). Die häufigsten Ereignisse, die jeweils von 3 Patienten berichtet wurden, waren Pruritus, Schüttelfrost und Plattenepithelkarzinom (s. detaillierte Darstellung in Abschnitt 4.3.1.3.1.8).

**Zu 2. Häufige SUE oder häufige schwere UE**

Alle SUE bzw. schwere UE sind lediglich bei jeweils einem Patienten beobachtet worden, was 3,2 % der Studienpopulation entspricht (< 5 %) Alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse inklusive SUE und schwere UE sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 im Detail dargestellt. Insgesamt 3 Patienten hatten ein SUE (5 Ereignisse). Die einzelnen Ereignisse waren Diarrhoe, Zellulitis, Anämie (2 Ereignisse) und eine positive Blutkultur (im Zusammenhang mit einem Hämodialysekatheter, *Staphylococcus*). Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation wurde für diese Ereignisse nicht angenommen. Es handelt sich um unerwünschte Ereignisse, die bei Patienten mit DEB häufig beobachtet werden (unabhängig von einer Behandlung).

**Zu 3. Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Behandlungsabbruch geführt haben**

In der Studie GEM-3 hat kein Patient die Behandlung aufgrund von einem unerwünschten Ereignis abgebrochen.

**Zu 4. Unerwünschte Ereignisse mit mindestens „möglichem“ Zusammenhang mit der Studienmedikation**

Ein unerwünschtes Ereignis, Erythem, wurde vom Prüfarzt als möglicherweise („possible“) mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Es handelte sich um einen 1-jährigen Patienten mit großflächiger Wundabdeckung. Das Studienzentrum berichtete intermittierendes Erythem unter der Wundauflage auf der intakten, unbehandelten Haut und stufte dieses als eine generelle, von der Zielfläche unabhängige Beobachtung ein, ein Zusammenhang mit der Studienmedikation war jedoch möglich.

Ereignisse, die als „wahrscheinlich“ mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft wurden, wurden in der Studie GEM-3 nicht beobachtet.

Das Studienprotokoll sah vor, dass unerwünschte Ereignisse, die eine Immunreaktion darstellen und vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv als mit der Prüfmedikation zusammenhängend eingestuft wurden, dem Monitor/Sponsor gemeldet werden sollten. Ein Ereignis, das diese Kriterien erfüllte, ist in der Studie GEM-3 nicht aufgetreten.

**Zu 5. Unerwünschte Ereignisse, die im Studienbericht als relevante Ereignisse im Anwendungsgebiet DEB gesondert berichtet sind**

Im Studienbericht sind Plattenepithelkarzinome als spezifische Ereignisse gesondert beschrieben.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Plattenepithelkarzinome“

| Studie | Anzahl Patienten | Anzahl Ereignisse |
|--------|------------------|-------------------|
| GEM-3  | 3                | 4                 |

Plattenepithelkarzinome stellen ein besonderes Risiko für DEB-Patienten dar und ein wesentliches Mortalitätsrisiko vor allem für RDEB-Patienten [23, 31]. Aus diesem Grund wurden Fälle mit Plattenepithelkarzinomen gesondert berichtet und auf einen möglichen Zusammenhang mit der Therapie untersucht. Dies ergibt sich aus der besonderen Bedeutung dieser Ereignisse im vorliegenden Anwendungsgebiet und nicht aus einem besonderen Risiko bei einer Behandlung mit B-VEC. Im Gegenteil: durch die Therapie mit B-VEC wird nicht unspezifisch die Zellproliferation oder -migration verstärkt, sondern die Bildung von Kollagen A7 – und damit von Ankerfibrillen – ermöglicht. Dies führt insgesamt zu einer schnelleren Verheilung einer Wunde, da sich die obere Hautschicht auch im Wundheilungsprozess nicht immer wieder ablöst. Bei DEB-Patienten führt dieses sich immer wieder Ablösen der oberen Hautschicht zur Chronifizierung und Rekurrenz von Wunden und dazu, dass der gesamte Wundheilungsprozess gestört ist [28]. Einerseits deswegen und andererseits auch direkt durch den Kollagen-VII-Mangel stellt die Bildung von bösartigen Plattenepithelkarzinomen der Haut und der Schleimhaut auch eine schwerwiegende und häufige Komplikation der DEB dar [23, 29-31, 89]. Aufgrund der pathologisch veränderten Wundheilungsprozesse sind diese Karzinome bei DEB-Patienten zusätzlich von besonders hoher Aggressivität [28]. Die Tumoren treten vorwiegend an Stellen mit chronischer Blasen-, Wunden und Narbenbildung auf, wo keine normale Wundheilung mehr stattfindet [23, 31, 89]. Das Risiko der Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen korreliert somit eng mit dem Ausmaß und der Chronizität der auftretenden Wunden [23, 31] und ist daher bei Patienten mit RDEB höher als bei Patienten mit DDEB. Durch die Behandlung mit B-VEC wird der Zyklus einer sich verschließenden Wunde, die sich immer wieder öffnet, durchbrochen. Dadurch, dass die entstehende Haut funktionelle Ankerfibrillen aufweist, wird die Wundheilung nicht ständig durch die Wiederablösung der neuen Haut unterbrochen. Der Wundverschluss ist zudem länger anhaltend. Durch die mit B-VEC ermöglichte normale Wundheilung und die Bereitstellung von Kollagen VII reduziert sich somit ebenfalls das Risiko für die Entwicklung bösartiger Plattenepithelkarzinome.

Ein Zusammenhang beobachteter Plattenepithelkarzinome mit der B-VEC-Behandlung wurde dementsprechend nicht erwartet. Diese Erwartung deckt sich mit der Beobachtung in der Studie:

- Bei einem Patienten wurde am rechten unteren Schienbein ein Knoten entdeckt, der sich nach Biopsie als Plattenepithelkarzinom identifizieren ließ. Der Knoten bestand bereits bevor der Patient in die Studie eingeschlossen wurde, das betroffene Hautareal wurde nicht mit B-VEC behandelt.
- Bei einem Patienten entdeckte der Prüfarzt eine hyperkeratotische Hautplaque am linken Handrücken. Die histologische Untersuchung ergab die Diagnose eines

Plattenepithelkarzinoms von mildem Schweregrad, welches vollständig entfernt werden konnte. Das betroffene Hautareal wurde nicht mit Studienmedikation behandelt.

- Bei einem weiteren Patienten wurde eine hyperkeratotische Hautplaque (Verkrustung) ebenfalls am linken Handrücken entdeckt. Die histologische Untersuchung ergab auch in diesem Fall die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms von mildem Schweregrad, welches vollständig entfernt werden konnte. Später trat bei dem Patienten eine weitere Läsion auf. Das betroffene Hautareal wurde nicht mit Studienmedikation behandelt.

Die beobachteten Fälle sind alle in Bereichen aufgetreten, die nicht mit der Studienmedikation behandelt worden waren. Ein Zusammenhang mit der B-VEC-Behandlung wurde von den Prüfarzten ausgeschlossen („not related“).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-27: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine einzige relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC vorliegt.

Die Studie GEM-3 wurde in 3 Studienzentren in den USA durchgeführt, die Expertise in der Behandlung von Patienten mit Epidermolysis bullosa haben. Auch in Deutschland werden Patienten mit DEB überwiegend in spezialisierten Zentren behandelt, da die Behandlung die Interaktion von einem interdisziplinären Behandlungsteam benötigt (s. auch Ausführungen in Modul 3). Es handelt sich zudem um eine genetische Erkrankung, für die keine Unterschiede z. B. in Bezug auf verschiedene Ethnien bekannt sind. Es wird insgesamt von einer guten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.<sup>19</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

#### 4.3.1.3.2.1 Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen

Tabelle 4-94 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunkt<br>Studie                                                                                                                                                                                                                                                | Alter | Geschlecht | Abstammung |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------|------------|
| <b>Gesamtmortalität</b>                                                                                                                                                                                                                                           |       |            |            |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                             | n. d. | n. d.      | n. d.      |
| <b>Vollständige Wundheilung</b>                                                                                                                                                                                                                                   |       |            |            |
| Wundheilung zu Monat 6                                                                                                                                                                                                                                            |       |            |            |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                             | ●/○   | ●/○        | ●/○        |
| Wundheilung zu Monat 3                                                                                                                                                                                                                                            |       |            |            |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                             | ●/○   | ●/○        | ●/○        |
| Wundheilung zu Monat 3 und 6 (langanhaltende Wundheilung)                                                                                                                                                                                                         |       |            |            |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                             | ○     | ○          | ○          |
| <b>Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)</b>                                                                                                                                                                                                                       |       |            |            |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                             | ○     | ○          | ○          |
| <b>Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)</b>                                                                                                                                                                                                                   |       |            |            |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                             | n. d. | n. d.      | n. d.      |
| <b>Skindex-29, Symptomskalen</b>                                                                                                                                                                                                                                  |       |            |            |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                             | n. d. | n. d.      | n. d.      |
| <b>Skindex-29, Emotion &amp; Funktion</b>                                                                                                                                                                                                                         |       |            |            |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                             | n. d. | n. d.      | n. d.      |
| <b>EQ-5D 5L</b>                                                                                                                                                                                                                                                   |       |            |            |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                             | n. d. | n. d.      | n. d.      |
| <b>Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten</b>                                                                                                                                                                                                                       |       |            |            |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                             | n. d. | n. d.      | n. d.      |
| <b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>                                                                                                                                                                                                           |       |            |            |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                             | n. d. | n. d.      | n. d.      |
| ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. ●/○ Eine Subgruppenanalyse war a priori geplant, aber lediglich für Risikodifferenzen und ohne Berechnung eines Interaktionsterms n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. |       |            |            |

#### 4.3.1.3.2.2 Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-95 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-95: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für GEM-3

| Endpunkt<br>Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Alter               | Geschlecht          | Abstammung                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|
| <b>Vollständige Wundheilung</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                     |                     |                           |
| <b>Wundheilung zu Monat 6</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                     |                     |                           |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,4118 <sup>a</sup> | 0,5786 <sup>a</sup> | <b>0,0264<sup>a</sup></b> |
| <b>Wundheilung zu Monat 3</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                     |                     |                           |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,2858 <sup>a</sup> | 0,7334 <sup>a</sup> | 0,8554 <sup>a</sup>       |
| <b>Wundheilung zu Monat 3 und 6 (langanhaltende Wundheilung)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |                     |                           |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,3435 <sup>a</sup> | 0,9577 <sup>a</sup> | 0,5816 <sup>a</sup>       |
| <b>Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS), Veränderung von Baseline bis Woche 22</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                     |                     |                           |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,5648 <sup>b</sup> | 0,8631 <sup>b</sup> | 0,8397 <sup>b</sup>       |
| <b>Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS), Veränderung von Baseline bis Woche 24</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                     |                     |                           |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,3580 <sup>b</sup> | 0,6987 <sup>b</sup> | 0,3068 <sup>b</sup>       |
| <b>Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS), Veränderung von Baseline bis Woche 26</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                     |                     |                           |
| GEM-3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,9019 <sup>b</sup> | 0,8276 <sup>b</sup> | 0,7197 <sup>b</sup>       |
| a: Die angegebenen p-Werte der Interaktion beziehen sich auf die Relativen Risiken. Die Interaktions-p-Werte für potenzielle Interaktionen auf Subgruppenebene wurden auf Basis eines Heterogenitätstests für Subgruppen getestet, d. h. über einen Q-Test.<br>b: Interaktions-p-Werte der LS-Mittelwertdifferenz. Der Interaktions-p-Wert wurde mit einem F-Test des Interaktionsterms berechnet.<br>Statistisch signifikante Interaktionsterme sind fett hervorgehoben. |                     |                     |                           |

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Im Studienprotokoll waren für den primären Endpunkt (vollständige Wundheilung in Monat 6) und den wesentlichen sekundären Endpunkt (vollständige Wundheilung in Monat 3) die folgenden Subgruppenanalysen vorgesehen:

- Alter ( $\leq 12$  Jahre,  $> 12$  und  $\leq 18$  Jahre,  $> 18$  Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Abstammung (weiß/andere)

Prädefiniert waren die Berechnung von Risikodifferenzen für die individuellen Subgruppen, ohne Interaktions-p-Wert [14].

Für das folgende Dossier wurden entsprechend den Anforderungen Relative Risiken für die wie folgt definierten Subgruppen nachberechnet:

- Alter ( $< 18$  Jahre/ $\geq 18$  Jahre)

Nur zehn Patienten in der Studie waren  $\leq 12$  Jahre alt, neun in der Alterskategorie zwischen 13 und 18 und 12 Patienten  $> 18$  Jahre. Da regelhaft Subgruppenanalysen nur durchgeführt werden müssen, wenn zumindest in einer der Gruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind und das bei diesen niedrigen Patientenzahlen weder erwartet war noch beobachtet wurde, wurden die Altersgruppen angepasst in Kinder und Jugendliche von 0 – 17 Jahren und Erwachsene Patienten  $\geq 18$ .

- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Abstammung (weiß/andere)

Zusätzlich wurden für die nachberechneten Subgruppenanalysen auch Interaktions-p-Werte berechnet (Tabelle 4-95). Neben den beiden Endpunkten „Wundheilung zu Monat 6“ und „Wundheilung zu Monat 3“, für die Subgruppenanalysen prädefiniert waren, wurden die gleichen Subgruppenanalysen auch für die „Langanhaltende Wundheilung“ und den „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ durchgeführt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in den folgenden Abschnitten 4.3.1.3.2.2.1 bis 4.3.1.3.2.2.4 angegeben.

**4.3.1.3.2.2.1 Vollständige Wundheilung zu Monat 6***Alter*

Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 6“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Altersgruppe, posthoc-Analysen

| Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Behandlung | N  | Responder; n (%) | RR<br>[95 % KI]      | p-Wert |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|------------------|----------------------|--------|
| ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |    |                  |                      |        |
| Wochen 22 & 24 oder 24 & 26, Interaktions-p-Wert: p = 0,4118                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |    |                  |                      |        |
| < 18 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | B-VEC      | 19 | 14,4 (75,8)      | 3,74<br>[1,43; 9,78] | 0,0106 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Placebo    |    | 3,2 (16,8)       |                      |        |
| ≥ 18 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | B-VEC      | 12 | 6,5 (54,2)       | 1,98<br>[0,46; 8,52] | 0,3098 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Placebo    |    | 3,3 (27,5)       |                      |        |
| Relative Risiken (RR) waren in der Studie nicht vorgesehen und wurden post hoc nachberechnet. Fehlende Werte wurden gemäß SAP mit 10 Wiederholungen imputiert. Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [78]. Die Ergebnisse wurden anhand der Rubin-Regel mit der Chi <sup>2</sup> -Statistik gepoolt. |            |    |                  |                      |        |

*Geschlecht*

Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 6“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Geschlecht, posthoc-Analysen

| Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Behandlung | N  | Responder; n (%) | RR<br>[95 % KI]     | p-Wert |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|------------------|---------------------|--------|
| ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |    |                  |                     |        |
| Wochen 22 & 24 oder 24 & 26, Interaktions-p-Wert: p = 0,5786                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |    |                  |                     |        |
| Männlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | B-VEC      | 20 | 14 (70,0)        | 3,5<br>[1,31; 9,33] | 0,0122 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Placebo    |    | 4 (20,0)         |                     |        |
| Weiblich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | B-VEC      | 11 | 6,9 (62,7)       | 2,33<br>[0,64; 8,5] | 0,1606 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Placebo    |    | 2,5 (22,7)       |                     |        |
| Relative Risiken (RR) waren in der Studie nicht vorgesehen und wurden post hoc nachberechnet. Fehlende Werte wurden gemäß SAP mit 10 Wiederholungen imputiert. Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [78]. Die Ergebnisse wurden anhand der Rubin-Regel mit der Chi²-Statistik gepoolt. |            |    |                  |                     |        |

*Abstammung*

Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 6“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Abstammung, posthoc-Analysen

| Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Behandlung | N  | Responder; n (%) | RR<br>[95 % KI]       | p-Wert |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|------------------|-----------------------|--------|
| ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |    |                  |                       |        |
| Wochen 22 & 24 oder 24 & 26, Interaktions-p-Wert: p = 0,0264                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |    |                  |                       |        |
| Andere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | B-VEC      | 11 | 6,4 (58,2)       | 1,23<br>[0,46; 3,32]  | 0,6352 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Placebo    |    | 5,2 (47,3)       |                       |        |
| Weiß                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | B-VEC      | 20 | 14,5 (72,5)      | 7,34<br>[1,71; 31,48] | 0,0105 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Placebo    |    | 1,3 (6,5)        |                       |        |
| Relative Risiken (RR) waren in der Studie nicht vorgesehen und wurden post hoc nachberechnet. Fehlende Werte wurden gemäß SAP mit 10 Wiederholungen imputiert. Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [78]. Die Ergebnisse wurden anhand der Rubin-Regel mit der Chi²-Statistik gepoolt. |            |    |                  |                       |        |

**4.3.1.3.2.2 Vollständige Wundheilung zu Monat 3***Alter*

Tabelle 4-99: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Altersgruppe, posthoc-Analysen

| Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Behandlung | N  | Responder; n (%) | RR<br>[95 % KI]       | p-Wert |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|------------------|-----------------------|--------|
| ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |    |                  |                       |        |
| Wochen 8 & 10 oder 10 & 12, Interaktions-p-Wert: p = 0,2858                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |    |                  |                       |        |
| < 18 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | B-VEC      | 19 | 13,4 (70,5)      | 4,34<br>[1,41; 13,32] | 0,0139 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Placebo    |    | 2,5 (13,2)       |                       |        |
| ≥ 18 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | B-VEC      | 12 | 8 (66,7)         | 2<br>[0,75; 5,33]     | 0,1657 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Placebo    |    | 4 (33,3)         |                       |        |
| Relative Risiken (RR) waren in der Studie nicht vorgesehen und wurden post hoc nachberechnet. Fehlende Werte wurden gemäß SAP mit 10 Wiederholungen imputiert. Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [78]. Die Ergebnisse wurden anhand der Rubin-Regel mit der Chi²-Statistik gepoolt. |            |    |                  |                       |        |

*Geschlecht*

Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Geschlecht, posthoc-Analysen

| Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Behandlung | N  | Responder<br>n (%) | RR<br>[95 % KI]       | p-Wert |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|--------------------|-----------------------|--------|
| ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |    |                    |                       |        |
| Wochen 8 & 10 oder 10 & 12, Interaktions-p-Wert: p = 0,7334                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |    |                    |                       |        |
| Männlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | B-VEC      | 20 | 14 (70,0)          | 2,8<br>[1,28; 6,13]   | 0,0101 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Placebo    |    | 5 (25,0)           |                       |        |
| Weiblich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | B-VEC      | 11 | 7,4 (67,3)         | 3,73<br>[0,64; 21,67] | 0,1198 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Placebo    |    | 1,5 (13,6)         |                       |        |
| Relative Risiken (RR) waren in der Studie nicht vorgesehen und wurden post hoc nachberechnet. Fehlende Werte wurden gemäß SAP mit 10 Wiederholungen imputiert. Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [78]. Die Ergebnisse wurden anhand der Rubin-Regel mit der Chi <sup>2</sup> -Statistik gepoolt. |            |    |                    |                       |        |

*Abstammung*

Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Vollständige Wundheilung zu Monat 3“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Abstammung, posthoc-Analysen

| Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Behandlung | N  | Responder<br>n (%) | RR<br>[95 % KI]      | p-Wert |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|--------------------|----------------------|--------|
| ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |    |                    |                      |        |
| Wochen 8 & 10 oder 10 & 12, Interaktions-p-Wert: p = 0,8554                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |    |                    |                      |        |
| Andere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | B-VEC      | 11 | 7,4 (67.3)         | 3,01<br>[0,6; 15,13] | 0,1487 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Placebo    |    | 2,5 (22.7)         |                      |        |
| Weiß                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | B-VEC      | 20 | 14 (70.0)          | 3,5<br>[1,42; 8,62]  | 0,0065 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Placebo    |    | 4 (20.0)           |                      |        |
| Relative Risiken (RR) waren in der Studie nicht vorgesehen und wurden post hoc nachberechnet. Fehlende Werte wurden gemäß SAP mit 10 Wiederholungen imputiert. Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [78]. Die Ergebnisse wurden anhand der Rubin-Regel mit der Chi <sup>2</sup> -Statistik gepoolt. |            |    |                    |                      |        |

**4.3.1.3.2.2.3 Langanhaltende Wundheilung***Alter*

Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Langanhaltende Wundheilung“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Altersgruppe, posthoc-Analysen

| Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Behandlung | N  | Responder<br>n (%) | RR<br>[95 % KI]       | p-Wert |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|--------------------|-----------------------|--------|
| ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |    |                    |                       |        |
| Monat 3 <u>und</u> Monat 6, Interaktions-p-Wert: p = 0,3435                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |    |                    |                       |        |
| < 18 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | B-VEC      | 19 | 11,2 (58,9)        | 5,85<br>[1,38; 24,78] | 0,0197 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Placebo    |    | 1,1 (5,8)          |                       |        |
| ≥ 18 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | B-VEC      | 12 | 4 (33,3)           | 2,21<br>[0,37; 13,22] | 0,3335 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Placebo    |    | 1,3 (10,8)         |                       |        |
| Relative Risiken (RR) waren in der Studie nicht vorgesehen und wurden post hoc nachberechnet. Fehlende Werte wurden gemäß SAP mit 10 Wiederholungen imputiert. Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [78]. Die Ergebnisse wurden anhand der Rubin-Regel mit der Chi <sup>2</sup> -Statistik gepoolt. |            |    |                    |                       |        |

*Geschlecht*

Tabelle 4-103: Ergebnisse für „Langanhaltende Wundheilung“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Geschlecht, posthoc-Analysen

| Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Behandlung | N  | Responder<br>n (%) | RR<br>[95 % KI]       | p-Wert |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|--------------------|-----------------------|--------|
| ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |    |                    |                       |        |
| Monat 3 <u>und</u> Monat 6, Interaktions-p-Wert: p = 0,9577                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |    |                    |                       |        |
| Männlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | B-VEC      | 20 | 10 (50,0)          | 5<br>[1,24; 20,11]    | 0,0234 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Placebo    |    | 2 (10,0)           |                       |        |
| Weiblich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | B-VEC      | 11 | 5,2 (47,3)         | 4,69<br>[0,44; 49,91] | 0,1627 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Placebo    |    | 0,4 (3,6)          |                       |        |
| Relative Risiken (RR) waren in der Studie nicht vorgesehen und wurden post hoc nachberechnet. Fehlende Werte wurden gemäß SAP mit 10 Wiederholungen imputiert. Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [78]. Die Ergebnisse wurden anhand der Rubin-Regel mit der Chi <sup>2</sup> -Statistik gepoolt. |            |    |                    |                       |        |

*Abstammung*

Tabelle 4-104: Ergebnisse für „Langanhaltende Wundheilung“, GEM-3, ITT-Population, multiple Imputation, Auswertungen nach Abstammung, posthoc-Analysen

| Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Behandlung | N  | Responder<br>n (%) | RR<br>[95 % KI]       | p-Wert |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|--------------------|-----------------------|--------|
| ITT-Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |    |                    |                       |        |
| Monat 3 <u>und</u> Monat 6, Interaktions-p-Wert: p = 0,5816                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |    |                    |                       |        |
| Andere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | B-VEC      | 11 | 5,2 (47,3)         | 3,05<br>[0,52; 17,84] | 0,1819 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Placebo    |    | 1,1 (10,0)         |                       |        |
| Weiß                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | B-VEC      | 20 | 10 (50,0)          | 5,34<br>[1,26; 22,75] | 0,0260 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Placebo    |    | 1,3 (6,5)          |                       |        |
| Relative Risiken (RR) waren in der Studie nicht vorgesehen und wurden post hoc nachberechnet. Fehlende Werte wurden gemäß SAP mit 10 Wiederholungen imputiert. Die Berechnung der RR und der Konfidenzintervalle wurde für gepaarte Daten angepasst [78]. Die Ergebnisse wurden anhand der Rubin-Regel mit der Chi <sup>2</sup> -Statistik gepoolt. |            |    |                    |                       |        |

**4.3.1.3.2.2.4 Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)***Alter*

Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ zu Woche 22, 24 und 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MMRM-Modell, Alter

| Population                                | Behandlung | N  | Veränderung zum Studienende Mittelwert (SE) | Gruppenunterschied B-VEC vs. Placebo LS-Mittelwertdifferenz |
|-------------------------------------------|------------|----|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| ITT-Population, ≥ 6 Jahre                 |            |    |                                             |                                                             |
| Woche 22, Interaktions-p-Wert: p = 0,5648 |            |    |                                             |                                                             |
| < 18                                      | B-VEC      | 13 | -1,0835 (0,5186)                            | -0,70 [-2,17; 0,78]<br>p = 0,3472                           |
|                                           | Placebo    | 13 | -0,3871 (0,5183)                            |                                                             |
| ≥ 18                                      | B-VEC      | 11 | -0,8918 (0,5644)                            | -0,07 [ -1,68; 1,54]<br>p = 0,9336                          |
|                                           | Placebo    | 11 | -0,8246 (0,5661)                            |                                                             |
| Woche 24, Interaktions-p-Wert: p = 0,3580 |            |    |                                             |                                                             |
| < 18                                      | B-VEC      | 13 | -0,4682 (0,5919)                            | -1,39 [-3,07; 0,30]<br>p = 0,1039                           |
|                                           | Placebo    | 13 | 0,9205 (0,5917)                             |                                                             |
| ≥ 18                                      | B-VEC      | 11 | -0,71 (0,6441)                              | 0,30 [-1,54; 2,14]<br>p = 0,7471                            |
|                                           | Placebo    | 11 | -1,0065 (0,6456)                            |                                                             |
| Woche 26, Interaktions-p-Wert: p = 0,9019 |            |    |                                             |                                                             |
| < 18                                      | B-VEC      | 13 | -0,0835 (0,5828)                            | -0,85 [-2,51; 0,81]<br>p = 0,3074                           |
|                                           | Placebo    | 13 | 0,7667 (0,5826)                             |                                                             |
| ≥ 18                                      | B-VEC      | 11 | -1,5282 (0,6342)                            | -0,07 [-1,88; 1,74]                                         |

| Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Behandlung | N  | Veränderung zum Studienende Mittelwert (SE) | Gruppenunterschied B-VEC vs. Placebo LS-Mittelwertdifferenz |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Placebo    | 11 | -1,461 (0,6357)                             | p = 0,9408                                                  |
| Die Berechnung der Least-Square Mittelwertdifferenz erfolgte mittels eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix mit Visite als auch Wunden-ID als zufällige Faktoren. Das Modell beinhaltet den Baseline-Wert der Wundheilung sowie die Interaktion der Subgruppe, der Visite sowie der Behandlung als feste Faktoren. Die Mittelwertdifferenz, das 95-%-Konfidenzintervall und der p-Wert ergeben sich aus dem Kontrast der geschätzten Wundheilungswerte pro Behandlungsarm und der jeweiligen Visite. Der Interaktions-p-Wert wurde mit einem F-Test des Interaktionsterms berechnet. |            |    |                                             |                                                             |

*Geschlecht*

Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ zu Woche 22, 24 und 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MMRM-Modell, Geschlecht

| Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Behandlung | N  | Veränderung zum Studienende Mittelwert (SE) | Gruppenunterschied B-VEC vs. Placebo LS-Mittelwertdifferenz |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| ITT-Population, ≥ 6 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |    |                                             |                                                             |
| Woche 22, Interaktions-p-Wert: p = 0,8631                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |    |                                             |                                                             |
| Männlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | B-VEC      | 17 | -1,1105 (0,4512)                            | -0,49 [-1,77; 0,80]<br>p = 0,4496                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Placebo    | 17 | -0,6241 (0,4507)                            |                                                             |
| Weiblich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | B-VEC      | 7  | -0,7486 (0,7031)                            | -0,28 [-2,29; 1,73]<br>p = 0,7796                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Placebo    | 7  | -0,4674 (0,7065)                            |                                                             |
| Woche 24, Interaktions-p-Wert: p = 0,6987                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |    |                                             |                                                             |
| Männlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | B-VEC      | 17 | -0,9928 (0,5339)                            | -0,84 [-2,36; 0,68]<br>p = 0,272                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Placebo    | 17 | -0,1535 (0,5335)                            |                                                             |
| Weiblich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | B-VEC      | 7  | 0,3943 (0,8321)                             | -0,14 [-2,52; 2,24]<br>p = 0,9072                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Placebo    | 7  | 0,5326 (0,8349)                             |                                                             |
| Woche 26, Interaktions-p-Wert: p = 0,8276                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |    |                                             |                                                             |
| Männlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | B-VEC      | 17 | -1,0517 (0,5534)                            | -0,66 [-2,24; 0,91]<br>p = 0,4012                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Placebo    | 17 | -0,3888 (0,553)                             |                                                             |
| Weiblich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | B-VEC      | 7  | -0,0343 (0,8624)                            | -0,14 [-2,60; 2,32]<br>p = 0,9104                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Placebo    | 7  | 0,1041 (0,8652)                             |                                                             |
| Die Berechnung der Least-Square Mittelwertdifferenz erfolgte mittels eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix mit Visite als auch Wunden-ID als zufällige Faktoren. Das Modell beinhaltet den Baseline-Wert der Wundheilung sowie die Interaktion der Subgruppe, der Visite sowie der Behandlung als feste Faktoren. Die Mittelwertdifferenz, das 95-%-Konfidenzintervall und der p-Wert ergeben sich aus dem Kontrast der geschätzten Wundheilungswerte pro Behandlungsarm und der jeweiligen Visite. Der Interaktions-p-Wert wurde mit einem F-Test des Interaktionsterms berechnet. |            |    |                                             |                                                             |

*Abstammung*

Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)“ zu Woche 22, 24 und 26 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, MMRM-Modell, Abstammung

| Population                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Behandlung | N  | Veränderung zum Studienende Mittelwert (SE) | Gruppenunterschied B-VEC vs. Placebo LS-Mittelwertdifferenz |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| ITT-Population, ≥ 6 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |    |                                             |                                                             |
| Woche 22, Interaktions-p-Wert: p = 0,8397                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |    |                                             |                                                             |
| Andere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | B-VEC      | 9  | -1,0877 (0,6223)                            | -0,57 [-2,34; 1,19]<br>p = 0,5162                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Placebo    | 9  | -0,5144 (0,6204)                            |                                                             |
| Weiß                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | B-VEC      | 15 | -0,9599 (0,4798)                            | -0,35 [-1,72; 1,02]<br>p = 0,6125                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Placebo    | 15 | -0,6122 (0,4839)                            |                                                             |
| Woche 24, Interaktions-p-Wert: p = 0,3068                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |    |                                             |                                                             |
| Andere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | B-VEC      | 9  | -0,7543 (0,7415)                            | -0,02 [-2,12; 2,09]<br>p= 0,9866                            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Placebo    | 9  | -0,7367 (0,7399)                            |                                                             |
| Weiß                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | B-VEC      | 15 | -0,4932 (0,5725)                            | -1,01 [-2,65; 0,62]<br>p = 0,2181                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Placebo    | 15 | 0,5211 (0,5759)                             |                                                             |
| Woche 26, Interaktions-p-Wert: p = 0,7197                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |            |    |                                             |                                                             |
| Andere                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | B-VEC      | 9  | -1,1988 (0,7609)                            | -0,35 [-2,51; 1,81]<br>p = 0,7450                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Placebo    | 9  | -0,8478 (0,7593)                            |                                                             |
| Weiß                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | B-VEC      | 15 | -0,4932 (0,5875)                            | -0,61 [-2,29; 1,06]<br>p = 0,4648                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Placebo    | 15 | 0,1211 (0,5909)                             |                                                             |
| Die Berechnung der Least-Square Mittelwertdifferenz erfolgte mittels eines MMRM mit unstrukturierter Kovarianzmatrix mit Visite als auch Wunden-ID als zufällige Faktoren. Das Modell beinhaltete den Baseline-Wert der Wundheilung sowie die Interaktion der Subgruppe, der Visite sowie der Behandlung als feste Faktoren. Die Mittelwertdifferenz, das 95-%-Konfidenzintervall und der p-Wert ergeben sich aus dem Kontrast der geschätzten Wundheilungswerte pro Behandlungsarm und der jeweiligen Visite. Der Interaktions-p-Wert wurde mit einem F-Test des Interaktionsterms berechnet. |            |    |                                             |                                                             |

**4.3.1.3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen**

Gemäß Studienprotokoll wurden für den primären Endpunkt und den wesentlichen sekundären Endpunkt Subgruppenanalysen nach Alterskategorie, Geschlecht und Abstammung durchgeführt. In allen untersuchten Subgruppen und für beide Endpunkte wurde eine höhere Responderrate in der B-VEC-Gruppe beobachtet. Nicht alle Subgruppen waren ausreichend gepowert, um einen signifikanten Vorteil für die B-VEC-Behandlung zu zeigen, aber insgesamt zeigt sich ein konsistentes Bild für den Behandlungseffekt.

**4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Für die Nutzenbewertung von B-VEC wird die randomisierte kontrollierte Studie GEM-3 herangezogen.

Zugehörige Quellen (GEM-3):

- Studienbericht, Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan [14, 36, 80]
- Publikation [81]
- Studienregistereinträge [83, 84]

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|----------------------------------------------|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja                                           | ja         | ja         | nein       |
|            |              |                                              |            |            |            |
|            |              |                                              |            |            |            |

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie     | Intervention | <Vergleichs-<br>therapie 1> | <Vergleichs-<br>therapie 2> | <Vergleichs-<br>therapie 3> |
|----------------|------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1              | <Studie 1> | •            |                             | •                           | •                           |
| 2              | <Studie 2> | •            |                             | •                           |                             |
|                | <Studie 3> | •            |                             | •                           |                             |
| 1              | <Studie 4> |              | •                           | •                           | •                           |
| etc.           | etc.       | etc.         | etc.                        |                             |                             |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
|            |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
|            |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-112: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3) |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <Studie 1> |                                                                                                      |
|            |                                                                                                      |
|            |                                                                                                      |

Nicht zutreffend

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend

**4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend

**4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

**4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-113: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie     | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung          |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|            |                                    |                                                                                                  | Patient              | Behandelnde Personen |                                       |                         |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>               | <ja / nein / unklar>                                                                             | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             |
|            |                                    |                                                                                                  |                      |                      |                                       |                         |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-114: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|----------------------------------------------|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja                                           | ja         | ja         | nein       |
|            |              |                                              |            |            |            |
|            |              |                                              |            |            |            |

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-115: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-116: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie     | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>           | <ja / nein / unklar>                   | <ja / nein / unklar>                     | <ja / nein>                |
|            |                                |                                        |                                          |                            |
|            |                                |                                        |                                          |                            |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-117: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|----------------------------------------------|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja                                           | ja         | ja         | nein       |
|            |              |                                              |            |            |            |
|            |              |                                              |            |            |            |

**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-118: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Mit der Studie GEM-3 liegt eine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC vor. Nach § 5 Abs. 6 Satz 3 der AM-NutzenV entspricht dies der Evidenzstufe Ib [8]. Grundsätzlich lassen sich aus RCTs Aussagen hoher

Ergebnissicherheit ableiten. Voraussetzung für Aussagen mit hoher Ergebnissicherheit ist dabei ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, d. h. neben dem grundsätzlichen randomisierten kontrollierten Design muss die Durchführung der Studie anerkannten Qualitätsstandards entsprechen und eine adäquate, ergebnisunabhängige Berichterstattung erfolgen. Für die Studie GEM-3 liegen vollständige Studienunterlagen vor, aus denen sich ergibt, dass die Gruppenzuteilung verblindet erfolgte und eine Entblindung unwahrscheinlich war. Die Studienplanung, z. B. in Bezug auf Studiendesign und Definition der Endpunkte, erfolgte unter Berücksichtigung von Empfehlungen der Zulassungsbehörden. Der Anteil an Patienten, die die Studie nicht planmäßig beendeten, war niedrig, das ITT-Prinzip wurde adäquat angewendet. Es wurden keine sonstigen Aspekte identifiziert, die das Verzerrungspotenzial auf Studienebene erhöhen, daraus ergibt sich für GEM-3 ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Die Studie GEM-3 wurde als Studie mit Randomisierung innerhalb der einzelnen Patienten konzipiert (Wunden als Randomisierungseinheit). Dieses Konzept begründet sich in interindividuellen Unterschieden der Wundheilung, der Seltenheit der Erkrankung und der Vulnerabilität der betroffenen Patienten (s. Abschnitt 4.3.1.2.2.2). DEB ist eine schwerwiegende und heterogene Erkrankung, das wesentliche Therapieziel ist eine schnellere und vor allen Dingen langanhaltende Wundheilung. Gerade die Wundheilung ist jedoch u. a. abhängig von individuellen Faktoren wie z. B. dem Allgemeinzustand eines Patienten. Dementsprechend kann ein Vergleich der Wundheilung bei Betrachtung unterschiedlicher Gruppen zu einem verzerrten Ergebnis führen oder würde sehr große Patientenzahlen erfordern, um diese Verzerrung durch Adjustierungen auszugleichen. Eine Randomisierung von Wunden anstatt von Patienten ist ein adäquater Weg, um dieser potenziellen Verzerrung entgegen zu wirken [4, 5]. Aufgrund des gewählten Designs lässt sich für den primären Endpunkt „Vollständige Wundheilung“ mit hoher Ergebnissicherheit eine Zusatznutzenaussage ableiten. Da es sich um eine einzige Studie mit einer niedrigen Patientenzahl handelt (31 Patienten, bzw. Wundpaare), ist für diesen Endpunkt maximal ein „Hinweis“ auf einen Zusatznutzen möglich.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und auch des Verzerrungspotenzials wird im Kontext der vorliegenden Nutzenbewertung in Bezug auf die konkret zu beantwortende medizinische Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) verstanden. Die Aussagekraft der Ergebnisse aus der Studie GEM-3 wird entsprechend auf der Ebene jedes einzelnen Endpunktes daraufhin bewertet, inwiefern sich eine Aussage zum Zusatznutzen von B-VEC gegenüber BSC ableiten lässt. Das Studiendesign von GEM-3 war so optimiert, dass eine hohe Aussagesicherheit für die Wundheilung erreicht werden kann. Gleichzeitig führt die Inpatienten-Randomisierung dazu, dass die Aussagesicherheit für andere Endpunkte eingeschränkt ist. Für alle anderen Endpunkte (außer der Wundheilung), die in der Studie GEM-3 erhoben wurden, liegt daher aus unterschiedlichen Gründen ein hohes Verzerrungspotenzial und damit eine erniedrigte Aussagesicherheit vor, so dass maximal „Anhaltspunkte“ z. B. für einen Zusatznutzen abgeleitet werden können:

- Der Schmerz für die Wundbehandlung erhoben mittels VAS ist ebenfalls in einem randomisierten kontrollierten Setting erhoben worden und stellt per se einen Endpunkt

mit niedrigem Verzerrungspotenzial dar. Die Erhebung des prozeduralen Schmerzes ist jedoch dadurch erschwert, dass die Patienten jeweils mehrere primäre und sekundäre Wunden aufwiesen, die eines Verbandwechsels bedurften. Nicht immer ist für die Patienten klar zu differenzieren, auf welche Wunde sich ein Schmerz bezieht. Zusätzlich wurden die Patienten nicht extra für die Erhebung trainiert, um dieser Schwierigkeit entgegenzuwirken. Dementsprechend ist die Aussagesicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt und das Verzerrungspotenzial insgesamt hoch. Dies ist in Übereinstimmung mit der Einschätzung des IQWiG, welches das „Therapieziel der Schmerzreduktion“ in einer Studien mit Inpatienten-Randomisierung nicht für aussagekräftig erhebbar hält [21].

- Der Schmerz bei der Wundbehandlung, gemessen mit FLACC-R wurde ausschließlich bei Patienten bis zu einem Alter von 6 Jahren erhoben. Da nur 4 Patienten der Studie dieses Alterskriterium erfüllten, ist die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt.
- Mortalität, der allgemeine Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Skindex-29) und unerwünschte Ereignisse werden auf Ebene des gesamten Patienten erfasst. Eine Bewertung in Bezug auf die Randomisierungseinheit, d. h. das primäre Wundpaar, ist für diese Endpunkte naturgemäß nicht möglich. Dementsprechend sind die Ergebnisse für diese Endpunkte nicht in einem kontrollierten Setting erhoben worden. Das Verzerrungspotenzial ist für diese Endpunkte hoch und die Aussagesicherheit basierend auf den Ergebnissen niedrig.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- erheblicher Zusatznutzen
- beträchtlicher Zusatznutzen
- geringer Zusatznutzen
- nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die Bewertung des Zusatznutzens von B-VEC beruht auf der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie GEM-3, in der die Wirksamkeit und Sicherheit einer B-VEC-Behandlung im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung untersucht wurde. Die Studienplanung orientierte sich unter anderem an den Ergebnissen der ebenfalls randomisierten und kontrollierten Phase-I/II-Studie GEM-1. In der Studie GEM-1 wurde das Wirkprinzip von B-VEC in der Praxis bestätigt: Die Anwendung von topischem B-VEC-Gel auf offenen Wunden führte zur Expression von COL7 und Ausbildung von funktionellen Ankerfibrillen am Übergang zwischen Dermis und Epidermis. Als Konsequenz zeigten mit B-VEC behandelte Wunden eine schnellere Wundheilung und ein signifikant höherer Anteil an Wunden verheilte vollständig. Die verheilte Haut blieb zudem deutlich länger geschlossen („langanhaltender Wundverschluss“) (4.3.1.3.1.2.5) [3]. Neben den Erfahrungen aus der Studie GEM-1 wurden für die Phase-III-Studienplanung Empfehlungen der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA herangezogen [4-6], insbesondere zur Endpunktdefinition und zur Wahl der Wunden als Randomisierungseinheit. Im Unterschied zu GEM-1 wurde in GEM-3 eine einheitliche Dosierung gewählt, die Behandlung erfolgte verblindet, die Beobachtungsdauer wurde auf 26 Wochen erhöht und die Wundheilung stringenter definiert. Beide Studien wurden in spezialisierten Zentren in den USA durchgeführt, deren Versorgungsstandard mit dem Deutschland vergleichbar ist (s. Abschnitt 4.3.1.2.1). Basierend auf den in GEM-1 beobachteten Effektstärken wurde für die Phase-III-Studie GEM-3 eine notwendige Fallzahl von ca. 30 Patienten berechnet. Die Ergebnisse der Studie GEM-3 sind in Abschnitt 4.3.1 ausführlich dargestellt, in der folgenden Tabelle 4-119 zusammengefasst und im Anschluss beschrieben.

#### 4.4.2.1 Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Studie GEM-3

| Endpunkt          | Ergebnisse                            |
|-------------------|---------------------------------------|
| <b>Mortalität</b> |                                       |
| Gesamtmortalität  | Es sind keine Todesfälle eingetreten. |

| Endpunkt                                                                   | Ergebnisse                                                                                        |               |                                                                                                                                                         |                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Morbidity                                                                  |                                                                                                   |               |                                                                                                                                                         |                                                                                                              |
| Vollständige Wundheilung                                                   | Responder                                                                                         |               |                                                                                                                                                         |                                                                                                              |
|                                                                            | B-VEC                                                                                             | Placebo       |                                                                                                                                                         |                                                                                                              |
|                                                                            | Vollständige Wundheilung zu Monat 6 (Woche 22&24 oder Woche 24&26, d. h. nach 14 Tagen bestätigt) | 20,9 (67,4 %) | 6,7 (21,6 %)                                                                                                                                            | RR = 3,23 [1,42; 7,33]<br>OR = 7,27 [1,89; 27,88]<br>RD = 45,8 [23,6; 68,0]<br><b>p = 0,0019<sup>a</sup></b> |
|                                                                            | Vollständige Wundheilung zu Monat 3 (Woche 8&10 oder Woche 10&12, d. h. nach 14 Tagen bestätigt)  | 21,9 (70,6 %) | 6,1 (19,7 %)                                                                                                                                            | RR = 3,30 [1,50; 7,25]<br>OR = 9,40 [2,47; 35,88]<br>RD =51,0 [29,3; 72,6]<br><b>p = 0,0005<sup>a</sup></b>  |
| Vollständige Wundheilung zu Monat 3 und 6 (langanhaltender Wundverschluss) | 15,4 (49,7 %)                                                                                     | 2,2 (7,1 %)   | RR = 6,46 [1,52; 27,38]<br>OR = 12,55 [1,76; 89,70]<br>RD = 42,6 [22,6; 62,6]<br><b>p = 0,0016<sup>a</sup></b>                                          |                                                                                                              |
| Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)                                       | Veränderung; MW (SD)                                                                              |               |                                                                                                                                                         |                                                                                                              |
|                                                                            | B-VEC                                                                                             | Placebo       |                                                                                                                                                         |                                                                                                              |
|                                                                            | Woche 22                                                                                          |               |                                                                                                                                                         |                                                                                                              |
|                                                                            | -0,88 (2,346)                                                                                     | -0,71 (2,476) | MD = -0,61 [-1,10; -0,13]<br><b>p = 0,0156</b>                                                                                                          |                                                                                                              |
|                                                                            | Woche 24                                                                                          |               |                                                                                                                                                         |                                                                                                              |
|                                                                            | -0,64 (2,325)                                                                                     | -0,08 (2,548) | -0,88 [-1,79; 0,03]<br>p = 0,0580                                                                                                                       |                                                                                                              |
|                                                                            | Woche 26                                                                                          |               |                                                                                                                                                         |                                                                                                              |
|                                                                            | -0,63 (2,123)                                                                                     | -0,38 (2,871) | -0,56 [-1,17; 0,05]<br>p = 0,0717                                                                                                                       |                                                                                                              |
| Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)                                   | Veränderung; MW (SD)                                                                              |               | Keine Berechnung eines Gruppenvergleichs (n = 4), die Ergebnisse, die für B-VEC und Placebo berichtet wurden, sind vergleichbar (Abnahme des Schmerzes) |                                                                                                              |
|                                                                            | B-VEC                                                                                             | Placebo       |                                                                                                                                                         |                                                                                                              |
|                                                                            | Woche 22                                                                                          |               |                                                                                                                                                         |                                                                                                              |
|                                                                            | -0,25 (3,304)                                                                                     | -1,00 (2,000) |                                                                                                                                                         |                                                                                                              |
|                                                                            | Woche 24                                                                                          |               |                                                                                                                                                         |                                                                                                              |
|                                                                            | -1,25 (2,630)                                                                                     | -1,25 (2,630) |                                                                                                                                                         |                                                                                                              |
|                                                                            | Woche 26                                                                                          |               |                                                                                                                                                         |                                                                                                              |
|                                                                            | -1,50 (2,380)                                                                                     | -1,50 (2,380) |                                                                                                                                                         |                                                                                                              |

| Endpunkt                                                                                              | Ergebnisse                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>EQ-5D VAS (allgemeiner Gesundheitszustand)</b><br><br><b>Patienten ≥ 12 Jahre</b><br><b>N = 21</b> | <u>Baseline</u><br>MW = 58,6 (23,9)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 71,1 (20,45)<br><br>Mittlere Verbesserung: 12,5 Punkte<br><br>Patienten mit Verbesserung um ≥ 15 Punkte 8/21 (38,1 %) <sup>b</sup> |
| <b>Skindex-29, Symptome</b><br><br><b>Patienten ≥ 12 Jahre</b><br><b>N = 21</b>                       | Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18)<br><u>Baseline</u><br>MW = 67,36 (18,733)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 65,03 (17,160)<br><br>Mittlere Veränderung: -2,33 Punkte <sup>c</sup>          |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Skindex-29, Emotion</b><br><br><b>Patienten ≥ 12 Jahre</b><br><b>N = 21</b>                        | Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18)<br><u>Baseline</u><br>MW = 54,72 (19,299)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 52,06 (18,161)<br><br>Mittlere Veränderung: -2,66 Punkte <sup>c</sup>          |
| <b>Skindex-29, Funktion</b><br><br><b>Patienten ≥ 12 Jahre</b><br><b>N = 21</b>                       | Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18)<br><u>Baseline</u><br>MW = 54,11 (19,447)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 53,14 (20,222)<br><br>Mittlere Veränderung: -0,97 Punkte <sup>c</sup>          |
| <b>Skindex-29, Gesamtscore</b><br><br><b>Patienten ≥ 12 Jahre</b><br><b>N = 21</b>                    | Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18)<br><u>Baseline</u><br>MW = 57,51 (17,38)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 55,62 (17,43)<br><br>Mittlere Veränderung -1,89 Punkte <sup>c</sup>             |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit <sup>d</sup></b>                                                        |                                                                                                                                                                                                   |
| Gesamtrate unerwünschter Ereignisse                                                                   | Patienten mit Ereignis: 18 (58,1 %)                                                                                                                                                               |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse                                                                | Patienten mit Ereignis: 3 (9,7 %)                                                                                                                                                                 |
| Schwere unerwünschte Ereignisse                                                                       | Patienten mit Ereignis: 2 (6,5 %)                                                                                                                                                                 |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben                                     | Patienten mit Ereignis: 0                                                                                                                                                                         |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnisse                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Spezifische unerwünschte Ereignisse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Es wurden keine spezifischen unerwünschten Ereignisse identifiziert. |
| <p>a: Bei den p-Werten handelt es sich um die p-Werte aus dem Studienbericht (berechnet für das OR). Der p-Wert resultiert jeweils aus einem exakten McNemar Test. Fehlende Werte wurden unter der Annahme imputiert, dass sie zufällig fehlen, die Ersetzung erfolgte über multiple Imputation.</p> <p>b: Patienten mit fehlenden Werten wurden nicht als Responder gezählt.</p> <p>c: Keine formale Auswertung, Baselinewerte liegen für 21 Patienten, Werte zu Woche 26 für 18 Patienten vor.</p> <p>d: Die Raten an unerwünschten Ereignissen umfassen alle Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse aufgetreten sind, unabhängig von einem potenziellen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Lediglich ein einziges unerwünschtes Ereignis (<b>nicht</b> schwer/schwerwiegend) wurde als möglicherweise als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft.</p> |                                                                      |

**Mortalität**

In der Studie GEM-3 sind keine Todesfälle eingetreten.

**Morbidität***Vollständige Wundheilung*

Die Behandlung mit B-VEC führte zu mehr als einer Verdreifachung des Anteils der Wunden, die nach 6 Monaten Behandlung vollständig verheilt waren (B-VEC vs. Placebo). Von den 31 randomisierten Wundpaaren der primären ITT-Analyse waren 67,4 % der B-VEC-Wunden an zwei 14 Tage auseinanderliegenden Messzeitpunkten verheilt, im Vergleich zu 21,6 % der mit Placebo behandelten Wunden ( $p = 0,002$ ). Der signifikante und klinisch relevante Vorteil zeigte sich bereits zu Monat 3: Zu dem früheren Zeitpunkt waren 70,6 % der mit B-VEC behandelten Wunden verheilt, im Vergleich zu 19,7 % der Wunden in der Placebo-Gruppe ( $p < 0,001$ ). Verschiedene Sensitivitätsanalysen bestätigten die Robustheit des beobachteten Effektes. Aus den beobachteten Ereignisraten ergeben sich relative Risiken von 3,23 [1,42; 7,33] („Monat 6“) und 3,30 [1,50; 7,25] („Monat 3“).

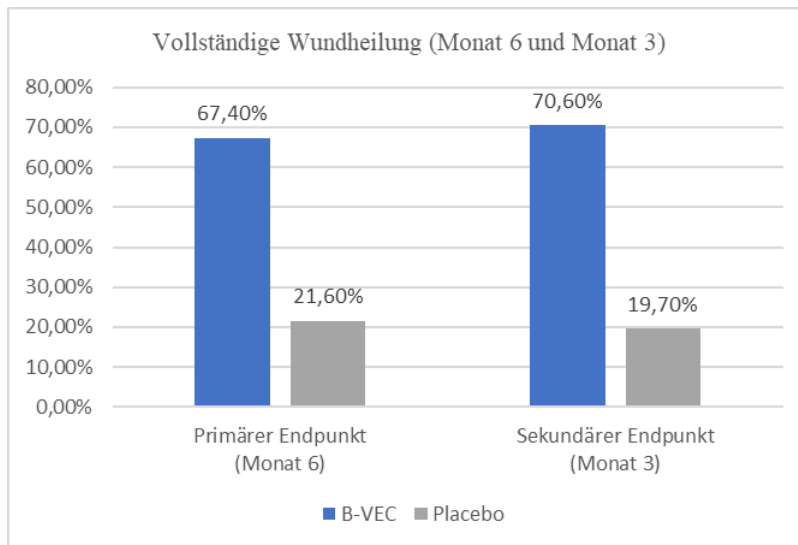


Abbildung 4-28: Ergebnisse zur vollständigen Wundheilung (primärer und wesentlicher sekundärer Endpunkt)

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

#### *Schmerz bei der Wundbehandlung*

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

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

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

### *Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde in GEM-3 über die VAS des EQ-5D erfasst. Im Verlauf der Studie haben im Vergleich zum Baseline-Wert die Patienten im Mittel eine Verbesserung um 12,5 Punkte gezeigt. 12 der 18 Patienten (66,7 %), für die ein Wert vorlag, haben insgesamt eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes berichtet (4 Patienten berichteten eine Verschlechterung, 2 keinen Unterschied). Eine Verbesserung um mindestens 15 % der Skalenspannweite ( $\geq 15$  Punkte) wurde für 38,1 % der Patienten dokumentiert.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *Skindex-29*

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

### **Sicherheit/Verträglichkeit**

#### *Unerwünschte Ereignisse*

In der Studie GEM-3 hatten insgesamt 18 Patienten (58,1 %) ein unerwünschtes Ereignis, überwiegend milder oder moderater Natur. Lediglich ein aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (Erythem, nicht schwer/schwerwiegend) wurde als möglicherweise mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft (Detailbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.3.1.9).

Da die meisten unerwünschten Ereignisse lediglich bei einzelnen Patienten auftraten, kann aus den vorliegenden Studiendaten eine sehr gute Verträglichkeit abgeleitet werden. Die am häufigsten berichteten Ereignisse (Pruritus, Schüttelfrost, Plattenepithelkarzinom) wurden von jeweils 3 Patienten (9,7 %) berichtet. Genauer untersucht wurde der mögliche Zusammenhang mit der Studienmedikation für die Plattenepithelkarzinome, die grundsätzlich mit dem Krankheitsgeschehen der DEB verbunden sind. Hier wurde ein Zusammenhang ausgeschlossen (Detailbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.3.1.9).

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

Insgesamt konnten über die 26-wöchige Behandlung in der Studie GEM-3 keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse identifiziert werden, die direkt mit der Behandlung verknüpft sind. Diese Beobachtung ist in guter Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Phase-I/II-Studie GEM-1: In der Studie GEM-1 wurden Blut- und Urinproben auf

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

#### 4.4.2.2 Bewertung des Zusatznutzens

Eine weitreichende Verbesserung der Erkrankung erfordert, dass das bei DEB-Patienten fehlende oder nicht funktionelle Kollagen VII in den Hautzellen produziert wird. B-VEC ist eine Gentherapie, die genau hier ansetzt: Nach topischer Applikation auf offene Wunden wird Kollagen VII exprimiert, Ankerfibrillen an der Basalmembran werden gebildet und eine normale Wundheilung wird eingeleitet. In der Studie GEM-1 wurde nicht nur indirekt über die hohe klinische Wirksamkeit, sondern auch direkt über den histologischen Nachweis gezeigt, dass dieser Prozess bei DEB-Patienten tatsächlich zur Bildung von Haut mit intakten Ankerfibrillen führt und so eine länger anhaltende Wundheilung ermöglicht. Belegt wurde der erhebliche medizinische Nutzen mit der Zulassungsstudie GEM-3, einer randomisierten, kontrollierten Studie, in der die B-VEC-Behandlung mit Best Supportive Care (BSC) verglichen wird. Der Zusatznutzen, der sich von den GEM-3-Studienergebnissen ableiten lässt, ist in Tabelle 4-120 dargestellt und nachfolgend beschrieben.

Tabelle 4-120: Studienergebnisse und resultierender Zusatznutzen

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnisse                                                                                                                                                                                   | Ausmaß des Zusatznutzens           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Mortalität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                              |                                    |
| Gesamtmortalität                                                                                                                                                                                                                                                                 | Es sind keine Todesfälle eingetreten.                                                                                                                                                        | Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. |
| <b>Morbidität</b>                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                              |                                    |
| <b>Vollständige Wundheilung</b><br>ITT-Population<br>N = 31<br>Vollständige Wundheilung zu Monat 6<br>(Woche 22&24 oder Woche 24&26,<br>d. h. nach 14 Tagen bestätigt)<br>Vollständige Wundheilung zu Monat 3<br>(Woche 8&10 oder Woche 10&12, d. h.<br>nach 14 Tagen bestätigt) | RR = 3,23 [1,42; 7,33]<br><b>Inverser Effektschätzer:</b><br><b>RR = 0,31 [0,14; 0,70]</b><br><br>RR = 3,30 [1,50; 7,25]<br><b>Inverser Effektschätzer:</b><br><b>RR = 0,30 [0,14; 0,67]</b> | Erheblicher Zusatznutzen           |

| Endpunkt                                                                                     | Ergebnisse                                                                                                                                                                                                                                      | Ausmaß des Zusatznutzens             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Vollständige Wundheilung zu Monat 3 und 6 (langanhaltender Wundverschluss)                   | RR = 6,46 [1,52; 27,38]<br><b>Inverser Effektschätzer:</b><br><b>RR = 0,15 [0,04; 0,66]</b>                                                                                                                                                     |                                      |
| <b>Schmerz bei der Wundbehandlung (VAS)</b><br><br>Patienten $\geq 6$ Jahre<br>N = 27        | <u>Woche 22</u><br>MD = -0,61 [-1,10; -0,13]<br><u>Woche 24</u><br>-0,88 [-1,79; 0,03]<br><u>Woche 26</u><br>-0,56 [-1,17; 0,05]                                                                                                                | Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen |
| <b>Schmerz bei der Wundbehandlung (FLACC-R)</b><br><br>Patienten < 6 Jahre<br>N = 4          | <u>Woche 22</u><br>MW (B-VEC) = -0,25 (3,304)<br>MW (Placebo) = -1,00 (2,000)<br><u>Woche 24</u><br>MW (B-VEC) = -1,25 (2,630)<br>MW (Placebo) = -1,25 (2,630)<br><u>Woche 26</u><br>MW (B-VEC) = -1,50 (2,380)<br>MW (Placebo) = -1,50 (2,380) | Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.   |
| <b>EQ-5D VAS (allgemeiner Gesundheitszustand)</b><br><br>Patienten $\geq 12$ Jahre<br>N = 21 | <u>Baseline</u><br>MW = 58,6 (23,9)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 71,1 (20,45)<br>Mittlere Verbesserung: 12,5 Punkte<br>Patienten mit Verbesserung um $\geq 15$ Punkte 8/21 (38,1 %)                                                               | Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen |
| <b>Skindex-29, Symptome</b><br><br>Patienten $\geq 12$ Jahre<br>N = 21                       | Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18)<br><u>Baseline</u><br>MW = 67,36 (18,733)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 65,03 (17,160)<br><br>Mittlere Verbesserung: -2,33 Punkte                                                                    | Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.   |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                      |
| <b>Skindex-29, Emotion</b><br><br>Patienten $\geq 12$ Jahre<br>N = 21                        | Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18)<br><u>Baseline</u><br>MW = 54,72 (19,299)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 52,06 (18,161)<br><br>Mittlere Verbesserung: -2,66 Punkte                                                                    | Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.   |

| Endpunkt                                                                 | Ergebnisse                                                                                                                                                                   | Ausmaß des Zusatznutzens                                 |
|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Skindex-29, Funktion</b><br><br>Patienten ≥ 12 Jahre<br>N = 21        | Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18)<br><u>Baseline</u><br>MW = 54,11 (19,447)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 53,14 (20,222)<br><br>Mittlere Verbesserung: -0,97 Punkte |                                                          |
| <b>Skindex-29, Gesamtscore</b><br><br>Patienten ≥ 12 Jahre<br>N = 21     | Patienten mit Werten zum Studienende (N = 18)<br><u>Baseline</u><br>MW = 57,51 (17,38)<br><u>Woche 26</u><br>MW = 55,62 (17,43)<br><br>Mittlere Verbesserung -1,89 Punkte    |                                                          |
| <b>Sicherheit/Verträglichkeit</b>                                        |                                                                                                                                                                              |                                                          |
| Safety-Population, N = 31                                                |                                                                                                                                                                              |                                                          |
| <b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</b>                               | Patienten mit Ereignis:<br>18 (58,1 %)                                                                                                                                       | Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden ist nicht belegt. |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>                            | Patienten mit Ereignis:<br>3 (9,7 %)                                                                                                                                         |                                                          |
| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse</b>                                   | Patienten mit Ereignis:<br>2 (6,5 %)                                                                                                                                         |                                                          |
| <b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch geführt haben</b> | Patienten mit Ereignis:<br>0                                                                                                                                                 |                                                          |
| <b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>                               | Es wurden keine spezifischen unerwünschten Ereignisse identifiziert.                                                                                                         |                                                          |

### Mortalität

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

Eine bessere Wundheilung bzw. das Verhindern von chronischen Wunden kann langfristig das Mortalitätsrisiko senken. Eine häufige Ursache für frühzeitigen Tod von DEB-Patienten sind bösartige Plattenepithelkarzinome und deren Komplikationen. Das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen korreliert mit dem Ausmaß und der Chronizität von Wunden und es gibt Hinweise, dass auch speziell das Fehlen von Kollagen VII einen proinflammatorischen Effekt hat und das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen begünstigt. Dieser Zusammenhang könnte zusätzlich erklären, warum Plattenepithelkarzinome bei DEB-Patienten in der Regel

besonders aggressiv sind. Dementsprechend ist die Erwartung, dass durch die Behandlung mit B-VEC ein frühzeitiges Versterben von Patienten verhindert werden kann, durch den großen, bisher unerreichten Effekt auf die Wundheilung (s. unten) und die Substitution von COL7 selbst gerechtfertigt. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen noch keine Daten vor, um diesen Effekt belegen zu können.

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

### **Morbidität**

Die Ergebnisse der Studie GEM-3 belegen den deutlichen Effekt, der durch die Behandlung erreicht werden konnte: Sowohl in Monat 3 als auch in Monat 6 waren ca. 70 % der B-VEC-Wunden verheilt im Vergleich zu ca. 20 % der Placebo-Wunden. Das Ergebnis ist statistisch signifikant, das RR von 0,31 mit 95%-KI-Grenzen von 0,14 und 0,70 ergibt nach IQWiG-Methodik einen erheblichen Zusatznutzen [7]. Klinisch stellt die vollständige Wundheilung eine deutliche, bisher durch keine Therapie erreichte Verbesserung des therapeutischen Nutzens dar. Konkret bedeutet dies eine Verheilung der Wunden und eine langfristige Vermeidung von schwerwiegenden Symptomen dadurch, dass die Haut langanhaltend verschlossen bleibt. Damit wird die Krankheitslast der Patienten deutlich gesenkt und es ergibt sich auch nach AM-NutzenV ein erheblicher Zusatznutzen [8]. Zur Bestätigung, dass es sich nicht nur um einen kurzfristigen Effekt, sondern um eine tatsächlich erreichte Wundheilung handelt, wurde untersucht, wie viele der initial randomisierten Wunden sowohl zu Monat 3 als auch Monat 6 verschlossen waren („Langanhaltende Wundheilung“). Auch für diese Auswertung ergibt sich mit  $RR = 0,15$  [0,04; 0,66] ein erheblicher Zusatznutzen. Die Größe des Effektes, die Bedeutung der Wundheilung für DEB-Patienten und die Dauer des Effektes entsprechen einem **erheblichen Zusatznutzen**. Neben dem direkten Effekt auf die schweren, offenen Wunden, der in der Studie GEM-3 gezeigt werden konnte, wird durch das Durchbrechen der Chronifizierung das Risiko für Folgekomplikationen gesenkt.

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

Der prozedurale Schmerz wurde in GEM-3 je nach Altersgruppe mit einer VAS (Patienten  $\geq 6$  Jahre) oder über den FLACC-R (Patienten  $< 6$  Jahre) erhoben. Über beide Erhebungen

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

Für den Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS liegen deskriptive Werte zu Studienbeginn und zum Studienende vor. Vergleichende Daten wurden in der Studie GEM-3 für diesen Endpunkt nicht erhoben. Insgesamt zeigte sich über die EQ-5D VAS mit einer Zunahme von im Mittel 12,5 Punkten eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustands, wobei 38,1 % der Patienten eine klar klinisch relevante Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte (15 % der Skalenspannweite) zeigten. DEB-Patienten leiden an einer schwerwiegenden Erkrankung und haben eine Vielzahl schmerzender und schlecht verheilender Wunden, die ihren allgemeinen Gesundheitszustand prägen. In der Studie GEM-3 wurden nicht alle offenen Wunden mit B-VEC behandelt, so dass die bereits innerhalb dieser Studie beobachtete Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes zeigt, dass auch die Verheilung einzelner Wunden für DEB-Patienten von hoher Relevanz ist. Durch das Erreichen einer tatsächlichen Wundheilung und die Bildung von Hautflächen, die weniger vulnerabel sind, kann über eine langfristige Behandlung eine sehr deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes erwartet werden. In der Studie GEM-3 wurde die auf B-VEC randomisierte Wunde des primären Wundpaares sowie ausgewählte sekundäre Wunden behandelt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

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

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

### **Sicherheit/Verträglichkeit**

B-VEC wird als Gel auf die Wunden aufgetragen. Durch diesen Applikationsweg unterscheidet es sich von anderen Gentherapien, die zur Behandlung der DEB in Entwicklung sind, welche invasive Eingriffe erfordern. Als nicht-integrierender Vektor kann B-VEC Zellen in die Lage versetzen, Kollagen VII zu exprimieren, ohne dabei die Integrität der Wirts-DNA zu schädigen. Daher wird z. B. nicht erwartet, dass die Behandlung mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergeht [94]. In der Phase-I/II-Studie wurde zudem gezeigt, dass keine oder eine höchstens geringfügige systemische Aufnahme des Vektors stattfindet, was eine sichere Anwendung gewährleistet.

B-VEC hat sich in allen Studien als sehr gut verträglich gezeigt. In der Phase-III-Studie GEM-3 sind nur wenige schwere/schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet worden. Keines dieser Ereignisse wurde als mit der Studienmedikation zusammenhängend eingestuft. Kein Patient hat die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen. Die längere Beobachtung und die Beobachtung von zusätzlichen Patienten in der Studie B-VEC-EX-02 bestätigt die Ergebnisse der Studie GEM-3. Die Möglichkeit der Zuordnung eventueller systemischer Ereignisse und damit die Bewertung von unerwünschten Ereignissen ist z. B. für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse durch das Studiendesign mit intraindividuellem Randomisierung limitiert. Eine Bewertung der Sicherheit insgesamt ist jedoch möglich und wurde auch im Rahmen der Zulassungsentscheidung durchgeführt. Aufgrund des niedrigen Sicherheitsrisikos und der guten Verträglichkeit ist die Behandlung mit B-VEC nicht nur durch Ärzte, sondern auch durch Pflegekräfte und ausgebildete Patienten im häuslichen Setting möglich. Trotz der genannten Einschränkungen lässt die insgesamt gezeigte gute Verträglichkeit (geringe Anzahl besonders von schweren/schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, aber auch Ereignissen insgesamt) und deren Konsistenz mit dem pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Profil von B-VEC mit ausreichender Sicherheit schlussfolgern, dass eine Herabstufung des erheblichen Zusatznutzens nicht gerechtfertigt ist.

### **Fazit zum Zusatznutzen**

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

Trotz der hohen Aussagesicherheit in Bezug auf die Wundheilung (Abschnitt 4.4.1) wird die Aussagesicherheit für den Zusatznutzen insgesamt lediglich als Anhaltspunkt eingestuft. Grund

dafür sind Einschränkungen in Bezug auf die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, des Gesundheitszustandes und der unerwünschten Ereignisse, die sich aus dem Studiendesign mit intraindividuellem Randomisierung (Vorteil der unverzerrten Messbarkeit der Wundheilung) ergeben, sowie die fehlende statistische Power für sekundäre Studienendpunkte.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-121: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen                     | Ausmaß des Zusatznutzens |
|------------------------------------------------------|--------------------------|
| Patienten mit dystropher Epidermolysis bullosa (DEB) | Erheblich                |

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>20</sup>, Molenberghs 2010<sup>21</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>22</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>23</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention

---

<sup>20</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>21</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>22</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>23</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency (EMA) (2025): First topical gene therapy treatment for dystrophic epidermolysis bullosa. [Zugriff: 21.03.2025]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-topical-gene-therapy-treatment-dystrophic-epidermolysis-bullosa>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2025): Orphan Maintenance Assessment Report Vyjuvek (Genetically modified replication-incompetent herpes simplex virus-1 expressing collagen VII); Treatment of epidermolysis bullosa; EU/3/18/2012. [Zugriff: 28.05.2025]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/vyjuvek-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/vyjuvek-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf).
3. 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.
4. 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>.
5. Food and Drug Administration (FDA) (2006): Guidance for Industry Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds — Developing Products for Treatment. [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://www.fda.gov/media/71278/download>.
6. Food and Drug Administration (FDA) (2020): Human Gene Therapy for Rare Diseases. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: [https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiZjqnc7cqCAxXVSPEDHXr8ATkQFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fmedia%2F113807%2Fdownload&usg=AOvVaw1Xc1lGuvj3BOnLsQbapS\\_8&opi=89978449](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewiZjqnc7cqCAxXVSPEDHXr8ATkQFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fmedia%2F113807%2Fdownload&usg=AOvVaw1Xc1lGuvj3BOnLsQbapS_8&opi=89978449).

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2023): Allgemeine Methoden (Version 7.0). [Zugriff: 05.10.2023]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>.
8. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010 (letzte Änderung März 2025)): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 19.06.2025]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
9. Bundesregierung (2010): Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. [Zugriff: 22.09.2023]. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_35a.html](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html).
10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (awmf) (2023): AWMF-Regelwerk Leitlinien Version 2.1. [Zugriff: 02.01.2024]. URL: [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/dateien/downloads\\_regelwerk/20230905\\_AWMF-Regelwerk\\_2023\\_V2.1\\_final.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/dateien/downloads_regelwerk/20230905_AWMF-Regelwerk_2023_V2.1_final.pdf).
11. European Medicines Agency (EMA) (2018): Public summary of opinion on orphan designation; Genetically modified replication-incompetent herpes simplex virus-1 expressing collagen VII for treatment of epidermolysis bullosa. [Zugriff: 11.10.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/18/2012-public-summary-opinion-orphan-designation-genetically-modified-replication-incompetent-herpes\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/18/2012-public-summary-opinion-orphan-designation-genetically-modified-replication-incompetent-herpes_en.pdf).
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](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vyjuvek-epar-product-information_de.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Niederschrift zum Beratungsgespräch zu Beremagene geperpavec (B-VEC); Beratungsanforderung 2022-B-301
14. Krystal Biotech (2022): Studienbericht (CSR) der Studie GEM-3.
15. 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) Difelikefalin (Pruritus im Zusammenhang mit chronischer Nierenerkrankung bei Hämodialysepatienten). [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9411/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Difelikefalin\\_D-854\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9411/2023-04-06_AM-RL-XII_Difelikefalin_D-854_TrG.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) Olopatadin/Mometason (allergische Rhinitis, ≥ 12 Jahre). [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9536/2023-06-01\\_AM-RL-XII\\_OlopatadinMometason\\_D-880\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9536/2023-06-01_AM-RL-XII_OlopatadinMometason_D-880_TrG.pdf).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore Wirkstoffkombination aus Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol);

- (Neubewertung nach Fristablauf). [Zugriff: 11.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5386/2018-11-01\\_AM-RL-XII\\_Extrakt-Cannabis-sativa\\_D-358\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5386/2018-11-01_AM-RL-XII_Extrakt-Cannabis-sativa_D-358_TrG.pdf).
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Cenobamat (Epilepsie, fokale Anfälle, nach mind. 2 Vortherapien). [Zugriff: 11.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8034/2021-11-19\\_AM-RL-XII\\_Cenobamat\\_D-694\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8034/2021-11-19_AM-RL-XII_Cenobamat_D-694_TrG.pdf).
  19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brivaracetam. [Zugriff: 11.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04\\_AM-RL-XII\\_Brivaracetam\\_D-208\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3924/2016-08-04_AM-RL-XII_Brivaracetam_D-208_TrG.pdf).
  20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2022 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Birkenrindenextrakt. [Zugriff: 11.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6057/2022-09-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Birkenrindenextrakt\\_D-862.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6057/2022-09-01_Nutzenbewertung-G-BA_Birkenrindenextrakt_D-862.pdf).
  21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2025): Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung; A24-61; Rapid Report. [Zugriff: 28.05.2025]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a24-61\\_klinische-studien-im-therapiegebiet-wundbehandlung\\_finaler-rapid-report\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a24-61_klinische-studien-im-therapiegebiet-wundbehandlung_finaler-rapid-report_v1-0.pdf).
  22. 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.
  23. 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.
  24. 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.
  25. Denyer J, Pillay E, Clapham J (2017): Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. *Wounds International*. [Zugriff: 27.01.2023]. URL: <https://woundsinternational.com/wp-content/uploads/2023/02/79912622fffa0956d1619feb123f35ed.pdf>.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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.

29. 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.
30. Atanasova VS, Russell RJ, Webster TG, Cao Q, Agarwal P, Lim YZ, et al. (2019): Thrombospondin-1 Is a Major Activator of TGF- $\beta$  Signaling in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Fibroblasts. *J Invest Dermatol*; 139(7):1497–505.
31. 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.
32. South AP, Laimer M, Gueye M, Sui JY, Eichenfield LF, Mellerio JE, et al. (2023): Type VII Collagen Deficiency in the Oncogenesis of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol*; 143(11):2108–19.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Krystal Biotech (2021): Studienprotokoll (CSP) der Studie GEM-3.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung gemäß § 137e des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Kaltplasmabehandlung bei chronischen Wunden. [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9288/2023-02-16\\_Erp-RL\\_Kaltplasmabehandlung-bei-chronischen-Wunden\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9288/2023-02-16_Erp-RL_Kaltplasmabehandlung-bei-chronischen-Wunden_TrG.pdf).
38. Tartaglia G, Cao Q, Padron ZM, South AP (2021): Impaired Wound Healing, Fibrosis, and Cancer: The Paradigm of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Int J Mol Sci*; 22(10):5104.
39. Cianfarani F, Zambruno G, Castiglia D, Odorisio T (2017): Pathomechanisms of Altered Wound Healing in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Am J Pathol*; 187(7):1445–53.
40. 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.
41. Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S (1997): The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs*; 23(3):293–7.
42. Crellin DJ, Harrison D, Santamaria N, Huque H, Babl FE (2018): The Psychometric Properties of the FLACC Scale Used to Assess Procedural Pain. *J Pain*; 19(8):862–72.
43. Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, Merkel S, Tait AR (2006): The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth*; 16(3):258–65.
44. 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/40-268-9288/2023-02-16\\_Erp-RL\\_Kaltplasmabehandlung-bei-chronischen-Wunden\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9288/2023-02-16_Erp-RL_Kaltplasmabehandlung-bei-chronischen-Wunden_TrG.pdf).

- [ba.de/downloads/40-268-9274/2023-02-16\\_AM-RL-XII\\_Birkenrindenextrakt\\_D-862\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9274/2023-02-16_AM-RL-XII_Birkenrindenextrakt_D-862_TrG.pdf).
45. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Covinsky KE (1997): Convergent and discriminant validity of a generic and a disease-specific instrument to measure quality of life in patients with skin disease. *J Invest Dermatol*; 108(1):103–7.
  46. Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ (1997): Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol*; 133(11):1433–40.
  47. Chren MM (2012): The Skindex instruments to measure the effects of skin disease on quality of life. *Dermatol Clin*; 30(2):231–6.
  48. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ (1996): Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol*; 107(5):707–13.
  49. Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T (2007): Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol*; 127(12):2726–39.
  50. Prinsen CA, Lindeboom R, de Korte J (2011): Interpretation of Skindex-29 scores: cutoffs for mild, moderate, and severe impairment of health-related quality of life. *J Invest Dermatol*; 131(9):1945–7.
  51. Yuen WY, Frew JW, Veerman K, van den Heuvel ER, Murrell DF, Jonkman MF (2014): Health-related quality of life in epidermolysis bullosa: Validation of the Dutch QOLEB questionnaire and assessment in the Dutch population. *Acta Derm Venereol*; 94(4):442–7.
  52. Sampogna F, Abeni D (2011): Interpretation of Skindex-29 scores. *J Invest Dermatol*; 131(9):1790–2.
  53. Prinsen CA, Lindeboom R, de Korte J (2012): Interpretation of Skindex-29 scores: response to Sampogna and Abeni. *J Invest Dermatol*; 132(5):1500–1.
  54. Nijsten T, Sampogna F, Abeni D (2009): Categorization of Skindex-29 scores using mixture analysis. *Dermatology*; 218(2):151–4.
  55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL)). [Zugriff: 25.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3397/2018-07-05\\_AM-RL-XII\\_Brentuximab-Vedotin\\_D-340\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3397/2018-07-05_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-340_BAnz.pdf).
  56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Mogamulizumab (Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom). [Zugriff: 25.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4588/2020-12-03\\_AM-RL-XII\\_Mogamulizumab\\_D-544\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4588/2020-12-03_AM-RL-XII_Mogamulizumab_D-544_BAnz.pdf).
  57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL)). [Zugriff: 25.09.2023].

- URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5103/2018-07-05\\_AM-RL-XII\\_Brentuximab-Vedotin\\_D-340\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5103/2018-07-05_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-340_TrG.pdf).
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Mogamulizumab (Mycosis fungoides, Sézary-Syndrom). [Zugriff: 25.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7106/2020-12-03\\_AM-RL-XII\\_Mogamulizumab\\_D-544\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7106/2020-12-03_AM-RL-XII_Mogamulizumab_D-544_TrG.pdf).
59. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. (2011): Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res; 20(10):1727–36.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Esketamin (Depression, akute Kurzzeitbehandlung, Kombinationstherapie). [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4983/2021-08-19\\_AM-RL-XII\\_Esketamin\\_D-659\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4983/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin_D-659_BAnz.pdf).
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis). [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4372/2020-07-16\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib\\_D-509\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4372/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_BAnz.pdf).
62. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3681/2019-02-21\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib\\_D-373\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3681/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373_BAnz.pdf).
63. 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5878/2023-02-16_AM-RL-XII_Birkenrindenextrakt_D-862.pdf).
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Lumasiran (Hyperoxalurie). [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4910/2021-07-01\\_AM-RL-XII\\_Lumasiran\\_D-622\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4910/2021-07-01_AM-RL-XII_Lumasiran_D-622_BAnz.pdf).
65. 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) Sutimlimab (Kälteagglutinin-Krankheit). [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6044/2023-06-15\\_AM-RL-XII\\_Sutimlimab\\_D-897\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6044/2023-06-15_AM-RL-XII_Sutimlimab_D-897_BAnz.pdf).

66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Filgotinib (Rheumatoide Arthritis). [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4787/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Filgotinib\\_D-590\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4787/2021-04-15_AM-RL-XII_Filgotinib_D-590_BAnz.pdf).
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran. [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Patisiran\\_D-391\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_BAnz.pdf).
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3451/2018-08-16\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_nAWG\\_D-343\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3451/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_BAnz.pdf).
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Extrakt aus Cannabis sativa L., folium cum flore (Wirkstoffkombination aus Delta-9-Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) (Neubewertung nach Fristablauf). [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3555/2018-11-01\\_AM-RL-XII\\_Extrakt-Cannabis-sativa\\_D-358\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3555/2018-11-01_AM-RL-XII_Extrakt-Cannabis-sativa_D-358_BAnz.pdf).
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Acalabrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Monotherapie, Erstlinie). [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4867/2021-06-03\\_AM-RL-XII\\_Acalabrutinib\\_D-592\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4867/2021-06-03_AM-RL-XII_Acalabrutinib_D-592_BAnz.pdf).
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) Ripretinib (Gastrointestinale Stromatumoren (GIST),  $\geq 3$  Vortherapien). [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5469/2022-06-16\\_AM-RL-XII\\_Ripretinib\\_D-782\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5469/2022-06-16_AM-RL-XII_Ripretinib_D-782_BAnz.pdf).
72. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2023): Dupilumab (Dupixent®); Modul 4 G; Prurigo nodularis. [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6530/2023\\_03\\_29\\_Modul4G\\_Dupilumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6530/2023_03_29_Modul4G_Dupilumab.pdf).
73. 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) Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis). [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6205/2023-10-05\\_AM-RL-XII\\_Dupilumab\\_D-915.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6205/2023-10-05_AM-RL-XII_Dupilumab_D-915.pdf).

74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab. [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Erenumab\\_D-407\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3770/2019-05-02_AM-RL-XII_Erenumab_D-407_BAnz.pdf).
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Fremanezumab. [Zugriff: 10.10.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07\\_AM-RL-XII\\_Fremanezumab\\_D-460\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4016/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_BAnz.pdf).
76. Janssen B, Szende A (2014): Population Norms for the EQ-5D. In: Szende A, Janssen B, Cabases J: Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Springer; 19–30.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2008): Verfahrensordnung des G-BA. [Zugriff: 08.04.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3762/VerfO\\_2024-12-05\\_iK\\_2025-03-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3762/VerfO_2024-12-05_iK_2025-03-20.pdf).
78. Europäische Union (EU) (2014): 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. [Zugriff: 04.10.2023]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>.
79. National Cancer Institute (NCI) (2017): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. [Zugriff: 05.10.2023]. URL: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50).
80. Krystal Biotech (2021): Statistischer Analyseplan (SAP) der Studie GEM-3.
81. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, Agostini B, Chen H, Feeney G, et al. (2022): Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. N Engl J Med; 387(24):2211–9.
82. Marinkovich MP, Paller AS, Guide SV, Gonzalez ME, Lucky AW, Bağcı IS, et al. (2025): Long-Term Safety and Tolerability of Beremagene Geperpavec-svdt (B-VEC) in an Open-Label Extension Study of Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa. Am J Clin Dermatol; Online ahead of print
83. 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>
84. 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>
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Birkenrindenextrakt. [Zugriff: 26.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9437/2023-02-16\\_AM-RL-XII\\_Birkenrindenextrakt\\_D-862\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9437/2023-02-16_AM-RL-XII_Birkenrindenextrakt_D-862_ZD.pdf).

86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Information des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß 9. Kapitel § 5 Satz 6 VerfO über ein Beratungsergebnis zur Beurteilung der Erforderlichkeit eines Beschlusses nach § 136a Absatz 5 SGB V: Beremagene geperpavec zur Behandlung der Epidermolysis bullosa. [Zugriff: 16.04.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6687/2024-06-25\\_ATMP-QS-RL\\_Erforderlichkeit-Beremagene-geperpavec.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6687/2024-06-25_ATMP-QS-RL_Erforderlichkeit-Beremagene-geperpavec.pdf).
87. Europäische Union (EU) (2008): Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted with the Paediatric Population. [Zugriff: 19.03.2025]. URL: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/ethical\\_considerations\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/ethical_considerations_en_0.pdf).
88. European Medicines Agency (EMA) (2019): Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials. [Zugriff: 17.11.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy_en.pdf).
89. 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.
90. Hirji KF, Fagerland MW (2011): Calculating unreported confidence intervals for paired data. *BMC Med Res Methodol*; 11:66.
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Birkenrindenextrakt (D-862). [Zugriff: 09.11.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-876/2023-01-09\\_Wortprotokoll\\_Birkenrindenextrakt\\_D-862.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-876/2023-01-09_Wortprotokoll_Birkenrindenextrakt_D-862.pdf).
92. Chren MM (1996): Skindex-29 Fragebogen.
93. Krystal Biotech (2022): Studienbericht (CSR) der Studie GEM-1.
94. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyjuvek-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

|                        |                                                                                                                                                            |                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                                                                                                                                     |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                       |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016                                                                                                                                                 |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04                                                                                                                                   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>24</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                        | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Diabetes Mellitus/                                                                                                                                         | 552986          |
| 2                      | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/                                                                                                                   | 195234          |
| 3                      | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.                                                                                                                          | 714228          |
| 4                      | or/1-3                                                                                                                                                     | 847068          |
| 5                      | linagliptin*.mp.                                                                                                                                           | 1562            |
| 6                      | (random* or double-blind*).tw.                                                                                                                             | 1193849         |
| 7                      | placebo*.mp.                                                                                                                                               | 388057          |
| 8                      | or/6-7                                                                                                                                                     | 1382838         |
| 9                      | and/4,5,8                                                                                                                                                  | 633             |

<sup>24</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

In den nachfolgenden Tabellen Tabelle 4-122 bis Tabelle 4-124 sind die Recherchestrategien für die bibliografische Literaturrecherche angegeben. Für die Recherche wurde für jede Datenbank eine adaptierte Recherchestrategie verwendet, die verschiedene Bezeichnungen für B-VEC umfasst. Ein Schlagwort ist dabei ausschließlich in der EMBASE-Suche verwendet worden, weil B-VEC in den anderen Datenbanken noch keinem Schlagwort zugeordnet war. Da mit weniger als 100 Treffern in jeder Datenbank eine überschaubare Anzahl an Treffern erhalten wurde, wurde keine zusätzliche Einschränkung, z. B. durch Verwendung eines validierten RCT-Filters vorgenommen.

Tabelle 4-122: Recherchestrategie für die Suche in EMBASE

|                        |                                                 |                 |
|------------------------|-------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                          |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                            |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.07.2025                                      |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 bis 03. Juli 2025                          |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | -                                               |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                             | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | *beremagene geperpavec/                         | 29              |
| 2                      | beremagene geperpavec.mp.                       | 71              |
| 3                      | beremagen*.mp.                                  | 71              |
| 4                      | bercolagene telserpavec.mp.                     | 2               |
| 5                      | bercolagen*.mp.                                 | 2               |
| 6                      | B-VEC.mp.                                       | 33              |
| 7                      | B VEC.mp.                                       | 33              |
| 8                      | BVEC.mp.                                        | 28              |
| 9                      | KB103.mp.                                       | 7               |
| 10                     | vyjuvek*.mp.                                    | 20              |
| 11                     | 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 | 103             |

Tabelle 4-123: Recherchestrategie für die Suche in Medline

|                                              |                                                                                                                                            |                 |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>                         | Medline                                                                                                                                    |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>                        | OVID                                                                                                                                       |                 |
| <b>Datum der Suche</b>                       | 07.07.2025                                                                                                                                 |                 |
| <b>Auswahl der Datenbank und Zeitsegment</b> | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to July 3, 2025 |                 |
| <b>Suchfilter</b>                            | -                                                                                                                                          |                 |
| <b>#</b>                                     | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                        | <b>Ergebnis</b> |
| 1                                            | beremagene geperpavec.mp.                                                                                                                  | 16              |
| 2                                            | beremagen*.mp.                                                                                                                             | 16              |
| 3                                            | bercolagene telserpavec.mp.                                                                                                                | 0               |
| 4                                            | bercolagen*.mp.                                                                                                                            | 0               |
| 5                                            | B-VEC.mp.                                                                                                                                  | 14              |
| 6                                            | B VEC.mp.                                                                                                                                  | 14              |
| 7                                            | BVEC.mp.                                                                                                                                   | 17              |
| 8                                            | KB103.mp.                                                                                                                                  | 2               |
| 9                                            | vyjuvek*.mp.                                                                                                                               | 5               |
| 10                                           | 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9                                                                                                  | 41              |

Tabelle 4-124: Recherchestrategie für die Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials

|                                              |                                                                         |                 |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>                         | Cochrane (Central Register of Controlled Trials)                        |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>                        | OVID                                                                    |                 |
| <b>Datum der Suche</b>                       | 07.07.2025                                                              |                 |
| <b>Auswahl der Datenbank und Zeitsegment</b> | EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials, June 2025 |                 |
| <b>Suchfilter</b>                            | -                                                                       |                 |
| <b>#</b>                                     | <b>Suchbegriffe</b>                                                     | <b>Ergebnis</b> |
| 1                                            | beremagene geperpavec.mp.                                               | 9               |
| 2                                            | beremagen*.mp.                                                          | 9               |
| 3                                            | bercolagene telserpavec.mp.                                             | 2               |
| 4                                            | bercolagen*.mp.                                                         | 2               |
| 5                                            | B-VEC.mp.                                                               | 11              |
| 6                                            | B VEC.mp.                                                               | 11              |
| 7                                            | BVEC.mp.                                                                | 3               |
| 8                                            | KB103.mp.                                                               | 3               |

|    |                                           |    |
|----|-------------------------------------------|----|
| 9  | vyjuvek*.mp.                              | 0  |
| 10 | 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 | 12 |

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

|                                                      |                                                                                 |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016                                                                      |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search                                                                 |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356                                                          |
| <b>Treffer</b>                                       | 169                                                                             |

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-125: Recherchestrategie für die Suche in Clinicaltrials.gov

|                                                      |                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | Clinicaltrials.gov                                                                                                     |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>                                                     |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.07.2025                                                                                                             |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Intervention/treatment                                                                                                 |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | B-VEC OR BVEC OR beremagene OR beremagen OR geperpavec OR vyjuvek OR bercolagene OR bercolagen OR telserpavec OR KB103 |
| <b>Treffer</b>                                       | 12                                                                                                                     |

Tabelle 4-126: Recherchestrategie für die Suche im EU-CTR

|                                                      |                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | EU CTR                                                                                                                        |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.07.2025                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | B-VEC OR BVEC OR beremagene OR beremagen OR geperpavec OR vyjuvek OR bercolagene OR bercolagen OR telserpavec OR KB103        |
| <b>Treffer</b>                                       | 1                                                                                                                             |

Tabelle 4-127: Recherchestrategie für die Suche in CTIS

|                                                      |                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | Clinical Trials Information System                                                                                            |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/">https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.07.2025                                                                                                                    |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | B-VEC BVEC beremagene beremagen geperpavec vyjuvek bercolagene bercolagen telserpavec KB103 („Contain any of these terms“)    |
| <b>Treffer</b>                                       | 0                                                                                                                             |

Tabelle 4-128: Recherchestrategie für die Suche über das ICTRP

|                                                      |                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                                                          |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>                                        |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.07.2025                                                                                                             |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | B-VEC OR BVEC OR beremagene OR beremagen OR geperpavec OR vyjuvek OR bercolagene OR bercolagen OR telserpavec OR KB103 |
| <b>Treffer</b>                                       | 9 Einträge für 7 Studien                                                                                               |

Die Suche im Arzneimittelinformationssystem (AMIS, [https://portal.dimdi.de/amguifree/?accessid=amis\\_off\\_am\\_ppv&lang=de](https://portal.dimdi.de/amguifree/?accessid=amis_off_am_ppv&lang=de)) wurde am 07.07.2025 durchgeführt. Zu dem Zeitpunkt war B-VEC bereits zugelassen, aber noch nicht in Deutschland verfügbar, die Suche nach „Beremagen“ (Stoffname) und „Vyjuvek“ (Arzneimittelname) ergab daher erwartungsgemäß keine Treffer.

Auf dem Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) wurde am 11.07.2025 gesucht. Über „Beremagene geperpavec“ und über „Vyjuvek“ wurde die Zulassung des Produktes als Treffer erhalten. Auf der Seite der EMA ist der Zugriff auf Studienunterlagen zu den drei Studien GEM-3, GEM-1 und B-VEC-EX-02 (Studienberichte, Protokolle, SAP). Zusätzlich sind bei der EMA ergänzende Dokumente abgelegt (Integrated Safety Report, Human Factor Validation Report), aber keine weiteren nutzenbewertungsrelevanten Dokumente. Alle von der EMA berücksichtigten Studien wurden auch im vorliegenden Dossier berücksichtigt, die vollständigen Studienunterlagen zu GEM-3, GEM-1 und B-VEC-EX-02 wurden dem Dossier in Modul 5 beigelegt.

## Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Von den Treffern der bibliografischen Literaturrecherche wurden 2 Publikationen im Volltext bestellt und gesichtet:

1. 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. *Nature medicine*; Vol.28(4):780-8p.
2. Marinkovich MP, Paller AS, Guide SV, Gonzalez ME, Lucky AW, Bağcı IS, et al. (2025): Long-Term Safety and Tolerability of Beremagene Geperpavec-svdt (B-VEC) in an Open-Label Extension Study of Patients with Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Am J Clin Dermatol*; Online ahead of print

Die Publikation (Gurevich et al. 2022) ist die Publikation der Phase-I/II-Studie GEM-1. In dieser Studie wurde B-VEC nicht entsprechend der Fachinformation angewendet (A2) und die Studiendauer war mit 12 Woche nicht ausreichend lang (A5). Daher werden Informationen aus dieser Studie nur ergänzend für die Nutzenbewertung herangezogen.

Von Marinkovich et al. 2025 wurden Ergebnisse der Studie B-VEC-EX-02 publiziert. Hierbei handelt es sich zwar nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie, Ergebnisse der Studie wurden in Abschnitt 4.3.1 dennoch ergänzend berichtet, sofern sie bewertungsrelevante zusätzliche Informationen liefern.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-129: Ein- und Ausschluss von Studien; Suche über Clinicaltrials.gov

| #  | Autor                    | Studie      | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ausschlussgrund |
|----|--------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1. | Amgen                    | NCT02509507 | Amgen (2015): A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected Into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b and to Evaluate the Efficacy and Safety of Intratumoral Talimogene Laherparepvec in Combination With Systemic Pembrolizumab to Treat Subjects With Advanced Solid Tumors in Phase 2 (MASTERKEY-318) (NCT02509507). [Zugriff: 2016/02/05/]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02509507">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02509507</a> | A1              |
| 2. | Centre Leon Berard       | NCT02265770 | Centre Leon Berard (2014): An International Clinical Program for the Diagnosis and Treatment of Children, Adolescents and Young Adults With Ependymoma (NCT02265770). [Zugriff: 2015/06/02/]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02265770">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02265770</a>                                                                                                                                                                                                                                                               | A1              |
| 3. | Jennerex Biotherapeutics | NCT01387555 | Jennerex Biotherapeutics (2011): A Phase 2b Randomized Trial of JX-594 (Vaccinia GM-CSF / TK-deactivated Virus) Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Who Have Failed Sorafenib Treatment (NCT01387555). [Zugriff: 2008/12//]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01387555">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01387555</a>                                                                                                                                                           | A1              |
| 4. | Krystal Biotech, Inc.    | NCT03536143 | Krystal Biotech Inc. (2018): 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: 2018/05/06/].                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | A2/A5 (GEM-1)   |

|     |                                 |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                     |
|-----|---------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|     |                                 |             | URL:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03536143">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03536143</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                     |
| 5.  | Krystal Biotech, Inc.           | NCT04491604 | Krystal Biotech Inc. (2020): A Phase III Efficacy and Safety Study of Beremagene Geperpavec (B-VEC, Previously "KB103") for the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB) (NCT04491604). [Zugriff: 2020/08/17/]. URL:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04491604">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04491604</a>                                                                                                        | E<br>(GEM-3)        |
| 6.  | Krystal Biotech, Inc.           | NCT04917874 | Krystal Biotech Inc. (2021): Open Label Treatment of Beremagene Geperpavec (B-VEC) (NCT04917874). [Zugriff: 2021/05/25/]. URL:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04917874">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04917874</a>                                                                                                                                                                                                         | A5<br>(B-VEC-EX-02) |
| 7.  | Krystal Biotech, Inc.           | NCT07016750 | Krystal Biotech Inc. (2025): A Double-Blind Crossover of Ophthalmic Beremagene Geperpavec (B-VEC) and Matched Placebo, for the Treatment and Prevention of Corneal Abrasions in Dystrophic Epidermolysis Bullosa (NCT07016750). [Zugriff: 2025/06//]. URL:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07016750">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07016750</a>                                                                             | A1                  |
| 8.  | M. Peter Marinkovich            | NCT06834035 | M. Peter Marinkovich (2025): Targeting Collagen VII Antibodies With IV IgG in Dystrophic Epidermolysis Bullosa (NCT06834035). [Zugriff: 2025/06/06/]. URL:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06834035">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06834035</a>                                                                                                                                                                             | A1                  |
| 9.  | M. Peter Marinkovich            | NCT07011589 | M. Peter Marinkovich (2025): Targeting Collagen VII Antibodies in Bullous Diseases Using Efgartigimod IV (VYVGART) (NCT07011589). [Zugriff: 2025/07//]. URL:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT07011589">https://clinicaltrials.gov/study/NCT07011589</a>                                                                                                                                                                           | A1                  |
| 10. | National Cancer Institute (NCI) | NCT03300544 | National Cancer Institute (NCI) (2017): A Phase I Study of Talimogene Laherparepvec (Talimogene Laherparepvec) With Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation in Adenocarcinoma of the Rectum (NCT03300544). [Zugriff: 2019/05/14/]. URL:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03300544">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03300544</a>                                                                                                 | A1                  |
| 11. | SillaJen, Inc.                  | NCT03294083 | SillaJen Inc. (2017): A Phase 1b/2a Dose-escalation and Safety/Efficacy Evaluation Study of Pexa-Vec (Thymidine Kinase-Deactivated Vaccinia Virus Plus GM-CSF) in Combination With Cemiplimab (REGN2810; Anti-PD-1) in Patients With Metastatic or Unresectable Renal Cell Carcinoma (RCC) (NCT03294083). [Zugriff: 2018/06/07/]. URL:<br><a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03294083">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03294083</a> | A1                  |

|     |                     |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|-----|---------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 12. | Stanford University | NCT06731933 | Stanford University (2024): Impact of Collagen VII Gene Therapy on Squamous Cell Carcinoma Recurrence in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Skin (NCT06731933). [Zugriff: 2025/03/28/]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06731933">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06731933</a> | A5 |
|-----|---------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

Tabelle 4-130: Ein- und Ausschluss von Studien; Suche im EU-CTR

| # | Autor           | Studie         | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund |
|---|-----------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1 | Krystal Biotech | 2023-000283-62 | Krystal Biotech (2023): KB103-001 - 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). URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2023-000283-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2023-000283-62</a> | A2/A5 (GEM-1)   |

Tabelle 4-131: Ein- und Ausschluss von Studien; Suche über das ICTRP

| # | Autor               | Studie      | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund  |
|---|---------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 1 | Stanford University | NCT06731933 | Stanford University (2024): IRB-73906 - Impact of Collagen VII Gene Therapy on Squamous Cell Carcinoma Recurrence in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Skin (NCT06731933). Stand des Eintrags: 6 January 2025. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06731933">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06731933</a>                                                          | A5               |
| 2 | Krystal Biotech     | NCT04917874 | Krystal Biotech, Inc. (2021): B-VEC-EX-02 - Open Label Treatment of Beremagene Geperpavec (B-VEC) (NCT04917874). Stand des Eintrags: 22 April 2024. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04917874">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04917874</a>                                                                                                                              | A5 (B-VEC-EX-02) |
| 3 | Krystal Biotech     | NCT03536143 | Krystal Biotech, Inc. (2018): KB103-001 - 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. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03536143">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03536143</a> | A2/A5 (GEM-1)    |
| 4 | Krystal Biotech     | NCT04491604 | Krystal Biotech, Inc. (2020): 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. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04491604">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04491604</a>              | E (GEM-3)        |

|   |                                       |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|---|---------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5 | Peking Union Medical College Hospital | ChiCTR-TRC-14005111 | Peking Union Medical College Hospital (2014): U1111-1160-5976 - Randomized, Double-blind Placebo-controlled Phase I Study to Assess Safety, Tolerance and Pharmacokinetics of a Single Intravenous Injection Kukoamine B Mesilate in Healthy Volunteers (ChiCTR-TRC-14005111). Stand des Eintrags: 18 April 2017. URL: <a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=4464">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=4464</a> | A1 |
| 6 | Krystal Biotech                       | NCT06563414         | Krystal Biotech, Inc. (2024): B-VEC-EYE-NHS - A Natural History Study of Corneal Abrasions in Patients With Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB) (NCT06563414). Stand des Eintrags: 17 February 2025. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06563414">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06563414</a>                                                                                                             | A5 |
| 7 | Krystal Biotech                       | NCT07016750         | Krystal Biotech, Inc. (2025): B-VEC-EYE-01 - A Double-Blind Crossover of Ophthalmic Beremagene Geperpavec (B-VEC) and Matched Placebo, for the Treatment and Prevention of Corneal Abrasions in Dystrophic Epidermolysis Bullosa (NCT07016750). Stand des Eintrags: 24 June 2025. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT07016750">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT07016750</a>                                   | A1 |

Tabelle 4-132: Ein- und Ausschluss von Studien; Suche über CTIS

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Nicht zutreffend. Über CTIS wurden keine Studien identifiziert. |
|-----------------------------------------------------------------|

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GEM-3

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>2 b</b>         | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen                                                            | Das primäre Studienziel war, herauszufinden, ob die topische Applikation von B-VEC zusätzlich zu einer Standardversorgung die Wundheilung bei Patienten mit DEB verbessert.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Methoden</b>    |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>3</b>           | Studiendesign                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis           | Die Studie GEM-3 ist eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer Inpatienten-Randomisierung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>3b</b>          | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><u>Änderungen für die Protokollversion 1.3 (10. Dezember 2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Anzahl an primärer Wundpaare pro Patient wurde auf 1 beschränkt, die Anzahl sekundärer Wunden, die behandelt werden konnten, auf maximal 4.</li> <li>Die Wochen 25 und 26 wurden im Protokoll ergänzt und die Bewertung des primären Wirksamkeitsendpunktes geändert zu Woche 22, 24 und 26 mit einer Bewertung des Wundverschlusses zu Woche 24, der nach zwei aufeinanderfolgenden Wochen bestätigt sein musste.</li> <li>Die geplante Fallzahl wurde auf ca. 37 erhöht als direkte Konsequenz der Beschränkung der primären Wundpaare auf 1 pro Patient.</li> <li>Der ursprünglich geplante sekundäre Endpunkt <math>\geq 75\%</math> Wundheilung im Vergleich zur Baseline wurde gestrichen.</li> </ul> <p><u>Änderungen für die Protokollversion 1.4 (21. April 2021):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Änderung beinhaltete eine Aktualisierung der statistischen Analyse für den primären und wesentlichen sekundären Endpunkt (Verwendung des McNemar-Tests). Da ein McNemar-Test für die Fallzahlberechnung verwendet wurde, wurde die benötigte Fallzahl von 37 auf 24 reduziert (Annahme 75 % Response bei B-VEC und 25 % Response bei Placebo).</li> <li>Nur die in Woche 1 gewählten primären Wundpaare werden für die Wirksamkeitsbewertung in Woche 8, 10, 12 bzw. 22, 24, 26 herangezogen.</li> </ul> |
| <b>4</b>           | Probanden / Patienten                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>4a</b>          | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten                                                    | <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Der Patient oder der gesetzliche Vormund muss die IRB-genehmigte Einverständniserklärung gelesen, verstanden und unterschrieben haben sowie willens sein den Studienprozeduren und -anweisungen zu folgen.</li> <li>Alter <math>\geq 6</math> Monate zum Zeitpunkt des Unterschreibens der Einverständniserklärung</li> <li>Klinische Diagnose DEB</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                    | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigung der DEB-Diagnose (entweder DDEB oder RDEB) durch genetischen Test auf COL7A1</li> <li>• Zwei kutane Wunden, die die folgenden Charakteristika aufweisen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lokalisation: vergleichbare Größe, lokalisiert in ähnlichen anatomischen Regionen, ähnliches Erscheinungsbild</li> <li>- Erscheinungsbild: sauber mit adäquatem Granulationsgewebe, exzellente Vaskularisierung, keine Anzeichen für Infektion</li> </ul> </li> <li>• Patienten und Betreuer, die – nach Einschätzung der Prüfarzte – in der Lage waren, die Studie zu verstehen, den Studienabläufen zu folgen oder willig waren für die notwendigen Follow-up-Visiten in die Klinik zu kommen.</li> <li>• Männliche oder weibliche Patienten im gebärfähigen Alter mussten für die Dauer der Studie und 3 Monate darüber hinaus eine verlässliche Methode zur Empfängnisverhütung verwenden.</li> <li>• Negativer Schwangerschaftstest zur Visite 1 (Woche 1) – sofern zutreffend.</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medizinische Instabilität, die das Reisen zum Studienzentrum unmöglich macht.</li> <li>• Erkrankungen oder Zustände, die die Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit von B-VEC eingeschränkt hätten oder die eine eingeschränkte Compliance der Probanden mit Studienvisten/-prozeduren hätten zur Folge haben können (nach Einschätzung des Prüfarztes).</li> <li>• Aktueller Nachweis eines kutanen Plattenepithelkarzinoms oder entsprechende Diagnose in der Vorgeschichte an der Stelle, die mit B-VEC behandelt werden könnte.</li> <li>• Der Patient erzieht sich aktuell einer Chemotherapie oder einer Immunotherapie (Visite 1 in Woche 1)</li> <li>• Aktive Drogen- oder Alkoholsucht (Einschätzung des Prüfarztes)</li> <li>• Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika (Lidocain/Prilocain)</li> <li>• Teilnahme an einer interventionellen klinischen Studie innerhalb der letzten 3 Monate (ausgenommen B-VEC-Behandlung)</li> <li>• Erhalt einer Hauttransplantation innerhalb der letzten 3 Monate.</li> <li>• Schwangere oder pflegende Frauen</li> </ul> |
| 4b                | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Die Studie wurde an drei Studienzentren in den USA durchgeführt.</p> <p>Studienstart: 17. August 2020</p> <p>Studienende: 29. Oktober 2021</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.                                                                                                                                                           | <p>Die Studienmedikation wurde in 1ml-Spritzen vorbereitet, die entweder <math>4 \times 10^8</math> PFU B-VEC oder ein äquivalentes Volumen Placebogel enthielten. Jede Spritze war etikettiert und mit den folgenden Informationen beschriftet: Protokollname, Probandennummer, Visite und Datum der Visite, Wunde (z. B. P1, P2, S1), Volumen, Chargen-Nummer, Datum der Zubereitung, Datum der spätesten Verwendung, bei <math>-20^\circ\text{C}</math> zu lagern (gefroren), Vorsicht: Neues Arzneimittel – nur zu Studienzwecken zu verwenden, Produkt (entweder B-VEC oder Placebo – dieser Teil des Etiketts wurde vor Ausgabe der Studienmedikation entfernt).</p> <p>Für jeden Patienten füllte der verblindete Prüfarzt ein Arbeitsblatt aus auf dem notiert wurde, ob für die jeweilige Wunde in der Woche eine Behandlung mit Studienmedikation erforderlich war oder nicht. Dieses B-VEC-Arbeitsblatt ähnelte einer personen-spezifischen medizinischen Verschreibung und listete die Dosis, die für die entsprechende Wunde verwendet werden sollte. Die Dosis war für die Studiendauer festgelegt und basierte auf der ursprünglichen Größe der Wunden (Woche 1 für die gematchten primären Wundpaare). Dementsprechend wurden Wunden, die in Woche 1 mit einer Fläche kleiner <math>20 \text{ cm}^2</math> vermessen wurden, mit einer Spritze B-VEC bzw. 1 Spritze Placebo behandelt, sofern der Prüfarzt für die jeweilige Wunde eine Behandlung anordnete.</p> <p>Maximale wöchentliche Dosierung abhängig vom Alter des Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 6</math> Monate bis zu <math>&lt; 3</math> Jahre: <math>1,6 \times 10^9</math> PFU/Woche</li> <li>• <math>\geq 3</math> Jahre bis zu <math>&lt; 6</math> Jahre: <math>2,4 \times 10^9</math> PFU/Woche</li> <li>• <math>\geq 6</math> Jahre: <math>3,2 \times 10^9</math> PFU/Woche</li> </ul> <p>Dosierung pro Wunde in Abhängigkeit von der Größe der Wunde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 20 \text{ cm}^2</math>: <math>4 \times 10^8</math> PFU/Wunde</li> <li>• <math>20\text{--}40 \text{ cm}^2</math>: <math>8 \times 10^8</math> PFU/Wunde</li> <li>• <math>40\text{--}60 \text{ cm}^2</math>: <math>1,2 \times 10^9</math> PFU/Wunde</li> </ul> |
| 6                 | Zielkriterien                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 6a                | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><u>Primäres Zielkriterium</u></p> <p>Wundverschluss: Die Zielwunden wurden abgebildet und vermessen. Die Bewertung der Wunden erfolgte durch den Prüfarzt. Nur im Falle einer Abwesenheit des Prüfarztes konnte die Bewertung durch eine ausgebildete, qualifizierte und vorab bestimmte Person übernommen werden. In der Studie wurde ein Canfield System für die Aufnahme und Bildgebung der Wunden verwendet.</p> <p><u>Bewertung des vollständigen Wundverschlusses durch den Prüfarzt:</u></p> <p>Die Bewertung des vollständigen Wundverschlusses wurde an den vorgegebenen Zeitpunkten nach Entfernung der Wundaufgaben von der Zielwunde vorgenommen und vor einer potenziellen Störung der Zielwunde (Markierungen, bakterielle Kulturen für klinische Zwecke, Auftragen von Studienmedikation). Die primären Wunden wurde durch die Prüfarzte in den Wochen 8, 10, 12, 22, 24 und 26 auf vollständigen</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                       | <p>Wundverschluss untersucht. Sekundäre Wunden wurden wöchentlich untersucht, um zu beurteilen, ob ggf. eine der neue Wunde zur Behandlung ausgewählt werden konnte.</p> <p>Wundheilung war definiert als vollständiger Wundverschluss der initialen Wundfläche, spezifiziert als eine Reepithelisierung der Haut ohne Drainage. In den Fällen, in denen sich während den wesentlichen Bewertungszeitpunkten Woche 8, 10, 12, 22, 24 und 26 neue benachbarte Wunden gebildet haben, wurden diese nicht in die Bewertung des Wundverschlusses einbezogen.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsbewertung zum Wundverschluss fand in Woche 22 und 24 bzw. 24 und 26 durch eine Live-Begutachtung der Wunden statt, gefolgt von einem Vergleich mit 2D- und 3D-Bildern.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <p>Schmerz: Schmerzen beim Verbandwechsel wurden in der Studie GEM-3 zur Baseline und dann in den Wochen 22, 24 und 26 erfasst. Der FLACC-R (Faces, Legs, Activity, Cry Consolability Revised Scale) wurde bei Kindern &lt; 6 Jahre angewendet. Kinder in einem Alter ab 6 Jahre, sowie Erwachsene verwendeten eine VAS zur Bewertung ihres Schmerzes.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: In der Studie GEM-3 wurden zur Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Messinstrumente EQ-5D-5L und Skindex-29 angewendet. Beide Instrumente wurden zur Baseline und in Woche 26 erhoben.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse: Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie GEM-3 im gesamten Verlauf der Studie bei jeder Studienvisite abgefragt/dokumentiert.</p> |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung                                       | s. Item 3b                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>7</b>          | Fallzahl                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                                                                   | Der Fallzahlberechnung wurden geschätzte Ergebnisse für den primären Endpunkt zugrunde gelegt. Bei der Annahme einer Response von 75 % in der B-VEC-Gruppe und 25 % in der Placebogruppe (basierend auf den Erfahrungen der Phase-1/2-Studie GEM-1) und der Berechnung über einen McNemar-Test wurden für eine Power von 90 % und einer zweiseitigen Typ-1-Fehlerrate von 5 % 24 Wundpaare benötigt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Nicht notwendig                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                    | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                                                                                                                                                                    | Sobald der Apotheker oder die bestimmte zuständige Person, für die erste Visite das ausgefüllte Arbeitsblatt für die Wundbehandlung (s. Item 5) erhalten hat, wurde die Randomisierung über vorgefertigte Randomisierungslisten vorgenommen. Diese Ordner wurden unter Verschluss gehalten und waren dem verblindeten Studienpersonal nicht zugänglich.                   |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                                                                                                                                                                           | Der vorgefertigte Randomisierungsplan wurde über eine Blockrandomisierung mit Blöcken von 6 erstellt. Die Randomisierung erfolgte nicht stratifiziert.                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br><br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Der Prüfarzt wählte pro Patient zur Baseline zwei passende Wunden und vergab diesen die Namen P1 und P2. Über einen vorgefertigten Randomisierungsplan wurde den jeweiligen primären Wunden entweder B-VEC oder Placebo zugeteilt.                                                                                                                                        |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br><br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?                                                            | Der Randomisierungsplan wurde von einem unabhängigen Statistiker erstellt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>11</b>         | Verblindung                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?     | a) Die Patienten waren verblindet<br>b) + c) die Prüfarzte waren verblindet<br><br>Die Zubereitung und Ausgabe der Studienmedikation erfolgte durch unverblindete Pharmazeuten oder entsprechend qualifizierter benannter Person. Die fertige Studienmedikation (B-VEC oder Placebo), die ausgegeben wurde, war für das verblindete Studienpersonal nicht unterscheidbar. |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen                                                                                                                                                                                     | Die Herstellung der Prüfintervention erfolgte für das B-VEC-Gel und das Placebo-Gel analog. Die Studienmedikation wurde in beiden Fällen in 1ml-Spritzen abgefüllt, äußerlich ist zwischen Intervention und Placebo kein Unterschied zu erkennen.                                                                                                                         |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                           |    |           |  |           |                        |                           |       |                        |   |   |    |                           |   |   |    |              |  |    |    |   |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----|-----------|--|-----------|------------------------|---------------------------|-------|------------------------|---|---|----|---------------------------|---|---|----|--------------|--|----|----|---|
| 12                | Statistische Methoden                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                           |    |           |  |           |                        |                           |       |                        |   |   |    |                           |   |   |    |              |  |    |    |   |
| 12a               | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien                                                                                                                                                                                        | <p><u>Primäre und wesentliche sekundäre Zielkriterien</u></p> <p>Der Unterschied zwischen B-VEC und Placebo in Bezug auf den vollständigen Wundverschluss zu Woche 8, 10, 12 oder 22, 24, 26 (primärer Endpunkt und wesentlicher sekundärer Wirksamkeitsendpunkt) wurde mit einem McNemar-Test untersucht. Aufgrund der niedrigen Fallzahl wurde statt Approximation unter Annahme einer Normalverteilung ein exakter McNemar-Test verwendet. Die Nullhypothese war die Abwesenheit eines Effektes auf die Wundheilung, d. h. H0: Prob(B) = Prob(C).</p> <table><tr><th colspan="2" rowspan="2"></th><th colspan="2">Placebo</th><th rowspan="2">Row total</th></tr><tr><th>Complete Wound Healing</th><th>No Complete Wound Healing</th></tr><tr><th rowspan="2">B-VEC</th><th>Complete Wound Healing</th><td>A</td><td>B</td><td>N1</td></tr><tr><th>No Complete Wound Healing</th><td>C</td><td>D</td><td>N2</td></tr><tr><th colspan="2">Column total</th><td>M1</td><td>M2</td><td>T</td></tr></table> <p>Die Auswertung des Pain Severity VAS erfolgte über eine ANCOVA, die Ergebnisse zu FLACC-R, EQ-5D-5L, Skindex-29 und unerwünschte Ereignisse wurden lediglich deskriptiv dargestellt.</p> |                           |    | Placebo   |  | Row total | Complete Wound Healing | No Complete Wound Healing | B-VEC | Complete Wound Healing | A | B | N1 | No Complete Wound Healing | C | D | N2 | Column total |  | M1 | M2 | T |
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | Placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                           |    | Row total |  |           |                        |                           |       |                        |   |   |    |                           |   |   |    |              |  |    |    |   |
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | Complete Wound Healing                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | No Complete Wound Healing |    |           |  |           |                        |                           |       |                        |   |   |    |                           |   |   |    |              |  |    |    |   |
| B-VEC             | Complete Wound Healing                                                                                                                                                                                                                                               | A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | B                         | N1 |           |  |           |                        |                           |       |                        |   |   |    |                           |   |   |    |              |  |    |    |   |
|                   | No Complete Wound Healing                                                                                                                                                                                                                                            | C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | D                         | N2 |           |  |           |                        |                           |       |                        |   |   |    |                           |   |   |    |              |  |    |    |   |
| Column total      |                                                                                                                                                                                                                                                                      | M1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | M2                        | T  |           |  |           |                        |                           |       |                        |   |   |    |                           |   |   |    |              |  |    |    |   |
| 12b               | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen                                                                                                                                                                                              | <p>Die Analysen des primären Endpunktes sowie des wesentlichen sekundären Wirksamkeitsendpunktes wurden mit der mITT-Population und der PP-Population wiederholt. Zusätzlich wurden Sensitivitätsanalysen mit „observed values“ bzw. mit „conditional logistic regression“ durchgeführt.</p> <p>Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Abstammung durchgeführt.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                           |    |           |  |           |                        |                           |       |                        |   |   |    |                           |   |   |    |              |  |    |    |   |
| Resultate         |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                           |    |           |  |           |                        |                           |       |                        |   |   |    |                           |   |   |    |              |  |    |    |   |
| 13                | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                           |    |           |  |           |                        |                           |       |                        |   |   |    |                           |   |   |    |              |  |    |    |   |
| 13a               | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>a) 31 Patienten wurden eingeschlossen und jeweils ein primäres Wundpaar randomisiert</p> <p>b) 31 primäre Wundpaare wurden behandelt</p> <p>c) 31 Wundpaare sind in der primären Wirksamkeitsanalyse berücksichtigt</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                           |    |           |  |           |                        |                           |       |                        |   |   |    |                           |   |   |    |              |  |    |    |   |
| 13b               | Für jede Gruppe: Beschreibung von                                                                                                                                                                                                                                    | 3 Patienten haben die Studien nicht wie geplant beendet:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                           |    |           |  |           |                        |                           |       |                        |   |   |    |                           |   |   |    |              |  |    |    |   |

| Item <sup>a</sup>            | Charakteristikum                                                                                       | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              | verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Für 1 Patient wurde die Studie nach Woche 6 beendet, da der Prüfarzt der Auffassung war, es sei nicht im besten Interesse des Patienten weiter an der Studie teilzunehmen. Gründe waren Schwierigkeiten bei der Terminfindung und verpasste Visiten.</li> <li>1 Patient zog die Einverständniserklärung nach Woche 24 zurück, weil die Organisation der Reise zum Studienzentrum aufgrund der COVID-19-Pandemie zu herausfordernd war.</li> <li>1 Patient entschied sich nach Woche 12 wegen seines Umzugs für eine frühzeitige Beendigung der Studie.</li> </ul> |
| <b>14</b>                    | Aufnahme / Rekrutierung                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>14a</b>                   | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Studienstart: 17. August 2020<br>Studienende: 29. Oktober 2021                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>14b</b>                   | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde                                              | Die Studie wurde planmäßig beendet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>a: nach CONSORT 2010.</b> |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

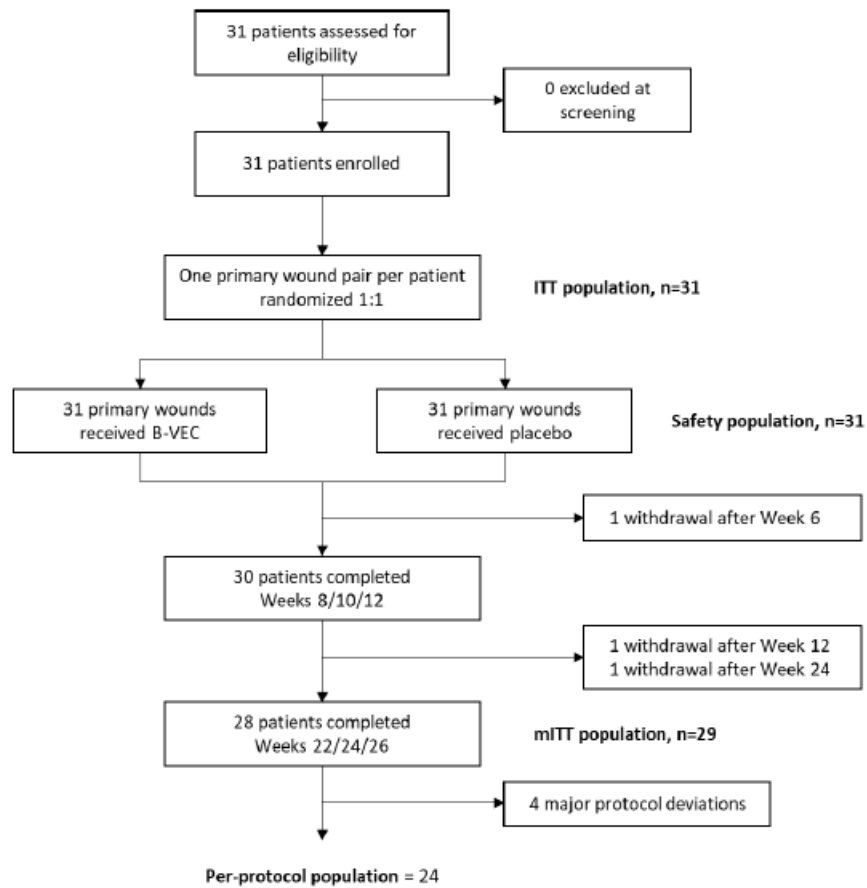


Abbildung 4-29: Patientenfluss in der Studie GEM-3

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GEM-3

**Studie: GEM-3****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genaue Benennung der Quelle                | Kürzel |
|--------------------------------------------|--------|
| Studienbericht der Studie GEM-3            | A      |
| Studienprotokoll der Studie GEM-3          | B      |
| Statistischer Analyseplan der Studie GEM-3 | C      |
| Volltextpublikation der Studie GEM-3       | D      |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja**      ☐ **unklar**      ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja**      ☐ **unklar**      ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja**      ☐ **unklar**      ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das fertige B-VEC bzw. Placebogel wurde von qualifiziertem pharmazeutischen Studienpersonal vorbereitet. Beide Zubereitungen stellen farblose, geruchlose Gele dar, weder der Patient noch der behandelnde Arzt erhielt Information darüber, welche Wunde mit welcher Studienmedikation behandelt wurde.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

s. oben

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei GEM-3 handelt es sich um eine intrapatienten-randomisierte kontrollierte Studie, in der die Behandlung mit B-VEC mit einer Placebobehandlung verglichen wird. Beide Studienmedikationen werden zusätzlich zu Best Supportive Care (BSC) angewendet. Die Behandlung erfolgte sowohl für den Patienten als auch für den Behandler verblindet. Die Patienten wurden über 26 Wochen behandelt, der Anteil an Studienabbruchern war niedrig. Alle prädefinierten Endpunkte wurden im Studienbericht berichtet. Sonstige, das Verzerrungspotenzial erhöhende, Faktoren wurden nicht identifiziert.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Gesamtmortalität

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das fertige B-VEC bzw. Placebogel wurde von qualifiziertem pharmazeutischen Studienpersonal vorbereitet. Beide Zubereitungen stellen farblose, geruchlose Gele dar, weder der Patient noch der behandelnde Arzt erhielt Information darüber, welche Wunde mit welcher Studienmedikation behandelt wurde.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie GEM-3 handelt es sich um eine RCT. Die Randomisierungseinheit der Studie sind Wunden, nicht – wie in anderen Indikationen üblich – Patienten. Durch diese Besonderheit lassen sich für Endpunkte, die Ereignisse auf Ebene des gesamten Patienten erfassen/beschreiben, nur eingeschränkt Nutzaussagen ableiten. Das Verzerrungspotenzial wird daher als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Vollständige Wundheilung****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das fertige B-VEC bzw. Placebogel wurde von qualifiziertem pharmazeutischen Studienpersonal vorbereitet. Beide Zubereitungen stellen farblose, geruchlose Gele dar, weder der Patient noch der behandelnde Arzt erhielt Information darüber, welche Wunde mit welcher Studienmedikation behandelt wurde.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ **niedrig**                      ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie GEM-3 handelt es sich um eine RCT. Die Randomisierungseinheit der Studie sind Wunden, nicht – wie in anderen Indikationen üblich – Patienten. Durch diese Besonderheit werden interindividuelle Unterschiede bei der Wundheilung ausgeglichen und eine objektive Endpunkterhebung der Wundheilung ermöglicht.

---

**Endpunkt: Schmerz bei der Wundbehandlung VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja**                      ☐ **unklar**                      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das fertige B-VEC bzw. Placebogel wurde von qualifiziertem pharmazeutischen Studienpersonal vorbereitet. Beide Zubereitungen stellen farblose, geruchlose Gele dar, weder der Patient noch der behandelnde Arzt erhielt Information darüber, welche Wunde mit welcher Studienmedikation behandelt wurde.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ **ja**                      ☐ **unklar**                      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja**                      ☐ **unklar**                      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ **ja**                      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die VAS stellt grundsätzlich eine valide Methode der Erfassung des prozeduralen Schmerzes dar. Allerdings ist es für die Patienten mitunter schwer zu differenzieren, welche Wunden konkret Schmerzen verursachen. Die Patienten wurden nicht für die Erhebung trainiert.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie GEM-3 handelt es sich um eine RCT. Die Randomisierungseinheit der Studie sind Wunden, nicht – wie in anderen Indikationen üblich – Patienten. Durch diese Besonderheit werden interindividuelle Unterschiede bei der Wundheilung ausgeglichen und eine objektive Endpunkterhebung des Schmerzes bei der Wundbehandlung ermöglicht.

**Endpunkt: Schmerz bei der Wundbehandlung FLACC-R**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das fertige B-VEC bzw. Placebogel wurde von qualifiziertem pharmazeutischen Studienpersonal vorbereitet. Beide Zubereitungen stellen farblose, geruchlose Gele dar, weder der Patient noch der behandelnde Arzt erhielt Information darüber, welche Wunde mit welcher Studienmedikation behandelt wurde.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ ja ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ **niedrig**                      ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie GEM-3 handelt es sich um eine RCT. Die Randomisierungseinheit der Studie sind Wunden, nicht – wie in anderen Indikationen üblich – Patienten. Durch diese Besonderheit werden interindividuelle Unterschiede bei der Wundheilung ausgeglichen und grundsätzlich eine objektive Endpunkterhebung des Schmerzes bei der Wundbehandlung ermöglicht. Der FLACC-R wurde jedoch nur bei Patienten bis zu einem Alter von 6 Jahren erhoben (n = 4). Aufgrund der niedrigen Patientenzahl lassen sich nur eingeschränkt Aussagen ableiten und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wird als hoch eingestuft.

**Endpunkt: EQ-5D VAS****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja**                      ☐ **unklar**                      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das fertige B-VEC bzw. Placebogel wurde von qualifiziertem pharmazeutischen Studienpersonal vorbereitet. Beide Zubereitungen stellen farblose, geruchlose Gele dar, weder der Patient noch der behandelnde Arzt erhielt Information darüber, welche Wunde mit welcher Studienmedikation behandelt wurde.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ **ja**                      ☐ **unklar**                      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja**                      ☐ **unklar**                      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ **ja**                      ☒ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ **niedrig**                      ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie GEM-3 handelt es sich um eine RCT. Die Randomisierungseinheit der Studie sind Wunden, nicht – wie in anderen Indikationen üblich – Patienten. Durch diese Besonderheit lassen sich für Endpunkte, die Ereignisse auf Ebene des gesamten Patienten erfassen/beschreiben, nur eingeschränkt Nutzaussagen ableiten. Dies trifft auf den allgemeinen Gesundheitszustand (erhoben mit der VAS des EQ-5d) zu. Das Verzerrungspotenzial wird daher als hoch eingestuft.

**Endpunkt: Skindex-29**

Der Skindex-29 ist ein validiertes Messinstrument zur Erhebung gesundheitsbezogener Lebensqualität bei Personen mit Hauterkrankungen. In Analogie zu vorangegangenen G-BA-Bewertungsverfahren werden die Ergebnisse der Domäne „Symptome“ unter „Mortalität“ dargestellt, Ergebnisse der Domänen „Emotion“ und „Funktion“ hingegen unter „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“.

**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja**                      ☐ **unklar**                      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das fertige B-VEC bzw. Placebogel wurde von qualifiziertem pharmazeutischen Studienpersonal vorbereitet. Beide Zubereitungen stellen farblose, geruchlose Gele dar, weder der Patient noch der behandelnde Arzt erhielt Information darüber, welche Wunde mit welcher Studienmedikation behandelt wurde.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ **ja**                      ☐ **unklar**                      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ **ja**                      ☐ **unklar**                      ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie GEM-3 handelt es sich um eine RCT. Die Randomisierungseinheit der Studie sind Wunden, nicht – wie in anderen Indikationen üblich – Patienten. Durch diese Besonderheit lassen sich für Endpunkte, die Ereignisse auf Ebene des gesamten Patienten erfassen/beschreiben, nur eingeschränkt Nutzaussagen ableiten. Dies trifft auch auf die mit dem Skindex-29 erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität zu. Das Verzerrungspotenzial wird daher als hoch eingestuft.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse, Gesamtraten****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das fertige B-VEC bzw. Placebogel wurde von qualifiziertem pharmazeutischen Studienpersonal vorbereitet. Beide Zubereitungen stellen farblose, geruchlose Gele dar, weder der Patient noch der behandelnde Arzt erhielt Information darüber, welche Wunde mit welcher Studienmedikation behandelt wurde.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☒ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie GEM-3 handelt es sich um eine RCT. Die Randomisierungseinheit der Studie sind Wunden, nicht – wie in anderen Indikationen üblich – Patienten. Durch diese Besonderheit lassen sich für Endpunkte, die Ereignisse auf Ebene des gesamten Patienten erfassen/beschreiben, nur eingeschränkt Nutzaussagen ableiten. Bei den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse werden alle nachteiligen Ereignisse, die keine direkten Symptome der Grunderkrankung DEB sind, dokumentiert. Dies erfolgte unabhängig vom primären Wundpaar. Das Verzerrungspotenzial wird daher als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Spezifische unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Das fertige B-VEC bzw. Placebogel wurde von qualifiziertem pharmazeutischen Studienpersonal vorbereitet. Beide Zubereitungen stellen farblose, geruchlose Gele dar, weder der Patient noch der behandelnde Arzt erhielt Information darüber, welche Wunde mit welcher Studienmedikation behandelt wurde.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ ja      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ niedrig      ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie GEM-3 handelt es sich um eine RCT. Die Randomisierungseinheit der Studie sind Wunden, nicht – wie in anderen Indikationen üblich – Patienten. Durch diese Besonderheit lassen sich für Endpunkte, die Ereignisse auf Ebene des gesamten Patienten erfassen/beschreiben, nur eingeschränkt Nutzaussagen ableiten. Dies ist für den überwiegenden Teil der spezifischen unerwünschten Ereignisse der Fall. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Erhebungen daher als hoch eingestuft.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

*Zulässige Gründe sind:*

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---