

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: Beremagen geperpavec

Datum der Veröffentlichung: 17. November 2025

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	6
1 Fragestellung.....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte	15
2.3.1 Mortalität.....	16
2.3.2 Morbidität.....	16
2.3.3 Lebensqualität	21
2.3.4 Sicherheit	21
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	23
2.4 Statistische Methoden.....	24
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	26
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	28
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	28
3.2 Mortalität	30
3.3 Morbidität	30
3.4 Lebensqualität.....	34
3.5 Sicherheit	35
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	38
4.1 Design und Methodik der Studien	38
4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation.....	41
4.3 Zusammenfassende Einschätzung zum Verzerrungspotential und der Ergebnissicherheit.....	42
4.4 Mortalität	43
4.5 Morbidität	43
4.6 Lebensqualität.....	44
4.7 Sicherheit	44
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	48
Referenzen	51
Anhang	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis	8
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02	9
Tabelle 3:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02	12
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention Beremagen geperpavec und der Kontrolle in den Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02	13
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02	15
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in den Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02	23
Tabelle 7:	Verzerrungspotential der Studie GEM-3	26
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie GEM-3, Endpunkte mit vergleichenden Daten....	27
Tabelle 9:	Allgemeine Angaben; Studien GEM-3 (Datenschnitt: 29.10.2021) und B-VEC-EX-02 (Datenschnitt: 31.07.2023)	28
Tabelle 10:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studien GEM-3, ITT-Population (Datenschnitt: 29.10.2021) und B-VEC-EX-02, ITT-Population (Datenschnitt: 31.07.2023)	29
Tabelle 11:	Vollständiger Wundverschluss der Primärwunde; Studie GEM-3, ITT-Population (Datenschnitt: 29.10.2021)	30
Tabelle 12:	Schmerzen beim Verbandswechsel mittels VAS bei Personen ab 6 Jahren; Studie GEM-3, ITT-Population (Datenschnitt: 29.10.2021)	31
Tabelle 13:	Schmerzen beim Verbandswechsel mittels FLACC-R für Personen < 6 Jahren; Studie GEM-3, ITT-Population (Datenschnitt: 29.10.2021)	32
Tabelle 14:	Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS bei Personen ab 12 Jahren, Verbesserung um ≥ 15 Punkte; Studie GEM-3, ITT-Population (Datenschnitt: 29.10.2021)	32
Tabelle 15:	Symptome mittels Skindex-29 bei Personen ab 12 Jahren; Studie GEM-3, ITT-Population (Datenschnitt: 29.10.2021)	33
Tabelle 16:	Emotion und Funktion mittels Skindex-29 bei Personen ab 12 Jahren; Studie GEM-3, ITT-Population (Datenschnitt: 29.10.2021)	34
Tabelle 17:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien GEM-3, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 29.10.2021) und B-VEC-EX-02, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 31.07.2023)	35
Tabelle 18:	UE mit Inzidenz $\geq 9,5$ %; Studien GEM-3, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 29.10.2021) und B-VEC-EX-02, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 31.07.2023)	36
Tabelle 19:	SUE, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie B-VEC-EX-02, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 31.07.2023)	37
Tabelle 20:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien GEM-3 (Datenschnitt: 29.10.2021) und B-VEC-EX-02 (Datenschnitt: 31.07.2023)	49
Tabelle 21:	Dosis nach Wundfläche gemäß Fachinformation	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Beispiel für Auswahl, Paarbildung und Kennzeichnung von Wunden	53
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Studie GEM-3	54

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
B-VEC	Beremagen geperpavec
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DEB	Dystrophe Epidermolysis bullosa
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life 5-Dimension
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FLACC-R	Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Behavioral Scale – Revised
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
MAR	Missing at Random
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
N	Anzahl
OLE	Open-Label-Extension
PASS	Post-Authorisation Safety Study
PFU	Plaque-bildende Einheit (Plaque-Forming Unit)
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSQM-9	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9-items
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

Beremagen geperpavec ist zugelassen 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. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Beremagen geperpavec zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Beremagen geperpavec in seiner Sitzung am 11. November 2025 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 15. August 2025 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 17. November 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Beremagen geperpavec (Vyjuvek®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation:

Wundbehandlung bei Patientinnen und Patienten ab der Geburt mit dystropher Epidermolysis bullosa (DEB) mit Mutation(en) im Gen für die Alpha-1-Kette von Kollagen Typ VII (COL7A1).

Gemäß Fachinformation wird Beremagen geperpavec einmal wöchentlich kutan in kleinen Tröpfchen in einem gitterähnlichen Muster im Abstand von etwa 1 cm voneinander auf die Wunde(n) appliziert.

Die empfohlene maximale wöchentliche Gesamtdosis für Kinder ab der Geburt bis zu einem Alter von 3 Jahren beträgt 1 ml (2×10^9 Plaque-bildende Einheiten (PFU)). Die empfohlene maximale wöchentliche Gesamtdosierung für Kinder über 3 Jahren, Jugendliche und Erwachsene beträgt 2 ml (4×10^9 PFU, siehe Anhang). Aufgrund der vorgegebenen Maximaldosis ist es nicht immer möglich, bei jedem Behandlungstermin alle Wunden zu behandeln. Die wöchentliche Behandlung bereits behandelte und gegebenenfalls wieder geöffnete Wunden soll gegenüber der Behandlung neuer Wunden bevorzugt werden. Wenn keine Wunden vorhanden sind, soll Beremagen geperpavec nicht mehr appliziert werden. [10]

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als rele- vant für die Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen- bewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
GEM-3 ¹⁾ (B-VEC-03)	Ja	Ja	Ja	-
GEM-1 (KB103-001)	Ja	Nein ²⁾	Nein	• Intervention nicht Fachinformation-konform • Studiendesign: zu kurze Studiendauer • Kleines Patientenkollektiv
B-VEC-EX-02	Ja	Nein ²⁾	Ja	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Die Studien GEM-1 und B-VEC-EX-02 werden vom pU in Modul 4 ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie GEM-3 entspricht derjenigen Studie, auf der die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen basiert. Darüber hinaus wird die Open-Label-Extensionsstudie B-VEC-EX-02 herangezogen.

Zur Nutzenbewertung für Beremagen geperpavec herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Beremagen geperpavec [7]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere „Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report“ [2]
- Unterlagen der „U.S. Food and Drug Administration“ (FDA), insbesondere „BLA Clinical Review Memorandum“ und „Statistical Review“ [16,17]
- Studienberichte inkl. Studienprotokoll, statistischem Analyseplan (SAP) und statistischen Outputs der Studien GEM-3 (NCT04491604) und B-VEC-EX-02 (NCT04917874) [8,9]
- Fachinformation zu Beremagen geperpavec [10]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Beremagen geperpavec (B-VEC) basiert auf der Zulassungsstudie GEM-3 und der Open-Label-Extension (OLE)-Studie B-VEC-EX-02. Die Studien und die Interventionen werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02

Charakteris- tikum	Beschreibung	
	Studie GEM-3	Studie B-VEC-EX-02
Design und Studienablauf	Multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit intraindividueller Randomisierung <u>Ziel:</u> Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von B-VEC in Kombination mit der Standardbehandlung im Vergleich zu Placebo in Kombination mit der Standardbehandlung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit DEB. <u>Studienperioden</u> 1. Screening (bis zu 60 Tage vor Baseline) 2. Baseline; Einschluss und intraindividuelle Randomisierung (Woche 1) • Pro Person werden jeweils 2 vergleichbare Wunden als Primärwunden definiert und randomisiert (1:1) der Interventions- bzw. Kontrollgruppe zugeteilt.¹⁾ • Bis zu 4 weitere Wunden werden als Sekundärwunden definiert. 3. Behandlung (Woche 1–26) • Primärwunden, doppelt verblindet: ◦ Intervention: B-VEC + Standardbehandlung ◦ Kontrolle: Placebo + Standardbehandlung • Sekundärwunden, unverblindet: Behandlung mit der verbleibenden Menge der wöchentlichen Maximaldosis von B-VEC. 4. Sicherheits-Follow-up (30 Tage nach der letzten Dosis) Die Studie ist abgeschlossen. Sie sollte enden, nachdem die letzte Person das Sicherheits-Follow-up abgeschlossen bzw. die Studie vorzeitig beendet hat. Nach Studienabschluss war ein Übergang in die OLE-Studie B-VEC-EX-02 möglich. Personen, die kein Interesse an der Teilnahme an der OLE-Studie hatten, wurden gebeten an der Langzeit-Follow-up-Studie KRYSLTFU-01 teilzunehmen, um weitere 5 Jahre nachbeobachtet zu werden.	Multizentrische, einarmige OLE-Studie mit 2 Gruppen: • Roll-over-Personen der Studie GEM-3 • Therapienaive Personen <u>Ziel:</u> • Weiterbehandlung von Studienteilnehmenden der Phase-III-Studie (GEM-3). • Behandlung von Personen mit DEB-Diagnose, die nicht an der Studie GEM-3 teilgenommen haben. • Erhebung von Sicherheitsdaten. <u>Studienperioden</u> 1. Screening 2. Baseline, Roll-over (Woche 1) 3. Behandlung mit B-VEC + Verband der Standardbehandlung (Woche 1–112) Die Studie sollte enden, nachdem die letzte Person die letzte Visite abgeschlossen hat. Allerdings wurde die Studie vom Sponsor vorzeitig abgebrochen, nachdem der Wirkstoff von der FDA zugelassen wurde.

Charakteristikum	Beschreibung	
	Studie GEM-3	Studie B-VEC-EX-02
Population	Wesentliche Einschlusskriterien - Alter: ≥ 6 Monate zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. - Klinische Diagnose der DEB. - Bestätigung der DEB-Diagnose (dominant oder rezessiv) durch genetischen Test auf COL7A1. - Zwei kutane Wunden, die folgende Eigenschaften aufweisen: vergleichbare Größe, lokalisiert in ähnlichen anatomischen Regionen und ähnliches Erscheinungsbild (sauber mit adäquatem Granulationsgewebe, exzellente Vaskularisierung, keine Anzeichen für Infektion). Wesentliche Ausschlusskriterien - Erkrankungen oder Zustände, die die Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von B-VEC einschränken können o. eine eingeschränkte Compliance der Person bei den Studienvisten/-prozeduren zur Folge haben könnte. - Aktueller Nachweis eines kutanen Plattenepithelkarzinoms oder entsprechende Diagnose in der Vorgeschichte an der Stelle, die mit B-VEC behandelt werden soll. - Behandlung mit einer Chemotherapie oder Immunotherapie in Woche 1. - Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika (Lidocain/Prilocain). - Erhalt einer Hauttransplantation innerhalb der letzten 3 Monate.	Wesentliche Einschlusskriterien - Alter: ab Geburt oder älter zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung. - Klinische Diagnose der DEB. - Bestätigung der DEB-Diagnose (dominant oder rezessiv) durch genetischen Test auf COL7A1. Wesentliche Ausschlusskriterien - Erkrankungen oder Zustände, die die Bewertung der Sicherheit von B-VEC einschränken können o. eine eingeschränkte Compliance der Person bei den Studienvisten/-prozeduren zur Folge haben könnte. - Aktive Infektion in dem Bereich, in dem die Verabreichung erfolgen soll und nach Ansicht des Prüfpersonals negative Auswirkungen auf die Anwendung haben kann. - Gleichzeitige Haut- o. Gewebetransplantation: Wenn die Person derzeit Transplantationsoperationen durchführt, muss sie warten, bis die Transplantation abgeheilt ist u. das Transplantat vollständig absorbiert wurde, bevor die B-VEC-Therapie fortgesetzt werden kann.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 31 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 31 Intervention/Kontrolle: N = 31	Gescreent gesamt: N = k. A. Eingeschlossen: N = 47 - Roll-over-Personen aus Studie GEM-3: N = 24 - Therapienaive Personen: N = 23
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	Studienzentren 3 Studienzentren in den USA (Kalifornien, Florida). Studienzeitraum - Erste Person erste Visite: 17.08.2020 - Letzte Person letzte Visite: 29.10.2021 Datenschnitt Studienbericht und Nutzenbewertung (final): 29.10.2021 ²⁾	Studienzentren 5 Studienzentren in den USA (Kalifornien, Florida, Illinois, Ohio, Texas). Studienzeitraum - Erste Person erste Visite: 25.05.2021 - Letzte Person letzte Visite: 31.07.2023 Datenschnitte - Interimsanalyse: 30.06.2022 - Studienbericht und Nutzenbewertung: 31.07.2023³⁾

Charakteristikum	Beschreibung	
	Studie GEM-3	Studie B-VEC-EX-02
Endpunkte gemäß Studienprotokoll⁴⁾	Primärer Endpunkt Anteil Primärwunden mit vollständigem Wundverschluss zu Monat 6 (Woche 22, bestätigt in Woche 24, oder Woche 24, bestätigt in Woche 26). Sekundäre Endpunkte • Anteil Primärwunden mit vollständigem Wundverschluss zu Monat 3 (Woche 8, bestätigt in Woche 10, oder Woche 10, bestätigt in Woche 12). • Anteil Primärwunden, bei denen sowohl zu Monat 3 als auch zu Monat 6 ein vollständiger Wundverschluss vorlag⁵⁾. • Mittlere Veränderung der Schmerzen beim Verbandswechsel der Primärwunden: ◦ Personen ≥ 6 Jahren mittels VAS. ◦ Personen < 6 Jahren mittels FLACC-R. • Unerwünschte Ereignisse. • Körperliche Untersuchung. • Vitalparameter. • Laborparameter. Explorative Endpunkte • Relative Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss ab Baseline⁶⁾. • Dauer des Verschlusses, definiert als Zeit vom vollständigen Wundverschluss bis zur Wiederöffnung der primären Wunden⁶⁾. • Mittlere Veränderung der Symptome, Emotion u. Funktion mittels Skindex-29 zu Woche 26 gegenüber Baseline. • Mittlere Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands mittels EQ-5D zu Woche 26 gegenüber Baseline.	Es wurden keine Endpunkte definiert, sondern nur Ziele. Hauptziel Erhebung von Sicherheitsdaten. Explorative Ziele • Mittlere Veränderung des TSQM-9 zu Monat 24 gegenüber Baseline. • Mittlere Veränderung des Skindex-29 und EQ-5D zu Monat 6, 12, 18 und 24 gegenüber Baseline. • Dauerhaftigkeit des Wundverschlusses, der in Studie GEM-3 mit B-VEC behandelten Primärwunden. • Pharmakokinetik: mittlere Veränderung der Reaktionsfähigkeit der Immunzellen auf B-VEC in Woche 4 gegenüber Baseline bei Personen, die zuvor noch nicht mit B-VEC behandelt wurden.

¹⁾ Beispiel für Wundpaare und Auswahl siehe Abbildung 1 im Anhang.

²⁾ Die Studie sollte beendet werden, wenn die letzte eingeschriebene Person den Sicherheits-Follow-up-Besuch bzw. die Visite nach einem frühen Behandlungsabbruch abgeschlossen hat. Dies war laut Studienbericht am 29.10.2021, daher wird davon ausgegangen, dass dies das Datum des finalen Datenschnitts ist. Weitere Angaben zum Datenschnitt liegen nicht vor.

³⁾ Die Studie wurde für die meisten Personen vorzeitig beendet. Gemäß Studienbericht hat die letzte Person die Studie am 31.07.2023 abgeschlossen, daher wird davon ausgegangen, dass dies das Datum des letzten Datenschnitts ist. Weitere Angaben zum Datenschnitt liegen nicht vor.

⁴⁾ Studie GEM-3: Protokollversion 1.4; Studie B-VEC-EX-02: Protokollversion 1.8.

⁵⁾ Nicht prädefiniert, aber im Studienbericht dargestellt.

⁶⁾ Es liegen keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor.

Abkürzungen: B-VEC: Beremagen geperpavec; DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimension; FDA: U. S. Food and Drug Administration; FLACC-R: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Behavioral Scale – Revised; k. A.: keine Angabe; OLE: Open-Label-Extension; TSQM-9: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication – 9-items; VAS: Visuelle Analogskala.

Protokolländerungen

Für die Studie GEM-3 wurden 4 Änderungen des Originalprotokolls vom 05.05.2020 vorgenommen, davon 3 nach Einschluss der ersten Person. Für die Studie B-VEC-EX-02 wurden 8 Änderungen des Originalprotokolls vom 29.01.2021 vorgenommen, davon 6 nach Einschluss der ersten Person. Zu den Protokolländerungen lagen nur Zusammenfassungen der wichtigsten Änderungen vor und keine konkrete Auflistung der einzelnen Änderungen.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02

Amendment	Wesentliche Änderungen
Studie GEM-3	
Version 1.3 vom 10.12.2020 ¹⁾	- Die Anzahl primärer Wundpaare pro Person wurde auf 1 beschränkt (auf Anraten der FDA), die Anzahl sekundärer Wunden auf maximal 4. - Erhöhung der Teilnehmerzahl auf etwa 37 Personen, aufgrund der Begrenzung der Primärwundpaare. - Verlängerung der Behandlungsphase auf 26 Wochen (auf Anraten der FDA), Änderung der primären Wirksamkeitsbewertung auf die Wochen 22, 24 und 26 (Bestätigung des Wundverschlusses nach 2 bzw. 4 Wochen).
Version 1.4 vom 21.04.2021 ¹⁾	- Anpassung der statistischen Analyseverfahren für den primären und sekundären Endpunkt (Verwendung des McNemar-Tests). - Anpassung der Fallzahl aufgrund der geänderten statistischen Tests von 37 auf mind. 24 Personen. - Anpassung der Definition von Wundheilung: Wundverschluss muss 2 Wochen später bestätigt werden, um als Responder zu gelten. - Änderung des primären Endpunkts zu Primärwunden mit einem vollständigen Wundverschluss zu Monat 6 (Woche 22 und 24 oder Woche 24 und 26). - Änderung des sekundären Endpunkts zu Primärwunden mit einem vollständigen Wundverschluss zu Monat 3 (Woche 8 und Woche 10 oder Woche 10 und Woche 12). - Für die Wirksamkeitsbewertung in Woche 8, 10, 12 bzw. 22, 24, 26 werden nur die Primärwunden herangezogen; benachbarte Wunden, die während der Studie mitbehandelt wurden, werden nicht einbezogen.
Studie B-VEC-EX-02	
Version 1.4 vom 25.02.2022 ¹⁾	Einschluss von Kindern ab 2 Monaten zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung (zuvor Kinder ab 6 Monate).
Version 1.5 vom 20.10.2022 ¹⁾	- Verlängerung der Studiendauer um 6 Monate, um Daten zur Langzeit-Sicherheit zu sammeln (von 78 auf 104 Wochen). - Erhöhung der Studienteilnehmenden, die mit B-VEC behandelt werden, von 40 auf 50 Personen.
Version 1.6 vom 01.11.2022 ¹⁾	Ergänzung des Endpunkts „Vollständiger Wundverschluss“ der in Studie GEM-3 definierten Primärwunden.
Version 1.7 vom 27.03.2023 ¹⁾	Verlängerung der Studiendauer um 2 Monate, um den Studienteilnehmenden eine Behandlung bis zur Markteinführung zu gewährleisten.
Version 1.8 vom 25.04.2023 ¹⁾	Einschluss von Kindern ab der Geburt.

¹⁾ Keine Angabe zu der Anzahl der bis zu diesem Zeitpunkt eingeschlossenen Personen.

Abkürzungen: B-VEC: Beremagen geperpavec; FDA: U. S. Food and Drug Administration.

Charakterisierung der Intervention und Kontrolle

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention Beremagen geperpavec und der Kontrolle in den Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02

Studie GEM-3		Studie B-VEC-EX-02
Intervention	Kontrolle	Intervention
Beremagen geperpavec + Standardbehandlung • Topische Behandlung der randomisierten Primärwunden (doppelt verblindet, inkl. Nachbarwunden¹⁾) sowie max. 4 Sekundärwunden (unverblindet)²⁾ mit B-VEC einmal wöchentlich³⁾. • B-VEC-Gel wurde mit Spritzen verabreicht und bestand aus B-VEC und dem Hilfsstoffgel Methocel. • Applizierte Menge war von der Größe der Wunde abhängig⁴⁾⁵⁾: ◦ < 20 cm²: 4 x 10⁸ PFU ◦ 20–40 cm²: 8 x 10⁸ PFU ◦ 40–60 cm²: 1,2 x 10⁹ PFU • Maximale wöchentliche Dosis nach Alter: ◦ ≥ 6 Monate bis < 3 Jahre: 1,6 x 10⁹ PFU ◦ ≥ 3 bis < 6 Jahre: 2,4 x 10⁹ PFU ◦ ≥ 6 Jahre: 3,2 x 10⁹ PFU • Nach der Anwendung sollte die Wunde für etwa 24 Stunden bedeckt werden⁶⁾. • Behandlung der Wunden bis zum vollständigen Wundverschluss. • Wenn sich die Wunde wieder geöffnet hat, sollte die wöchentliche Behandlung wieder aufgenommen werden. • Behandlungsabbruch bei Rückzug der Einverständniserklärung, Verweigerung von Behandlung/Eingriffen/Beobachtungen, unkontrollierbaren UE, Schwangerschaft oder anderen Gründen (Nicht-Compliance, signifikante Protokollabweichung). • Vorgaben zur Standardbehandlung liegen nicht vor.	Placebo + Standardbehandlung • Topische Behandlung der randomisierten Primärwunden (doppelt verblindet, inkl. Nachbarwunden¹⁾), mit Placebo einmal wöchentlich. • Placebo-Gel wurde mit Spritzen verabreicht und bestand aus isotonischer Kochsalzlösung und dem Hilfsstoffgel Methocel. • Placebo- und B-VEC-Gel hatten die gleiche Viskosität und sahen gleich aus. • Gleiche Vorgehen wie bei der Intervention.	Beremagen geperpavec + Standardbehandlung • Topische Behandlung der Wunden mit B-VEC einmal wöchentlich. • B-VEC wird in einem 1x1cm-Raster aufgetragen, mit einer nicht haftenden hydrophoben Wundauflage bedeckt und mit einem vom Studienteilnehmenden bevorzugten Verband der Standardversorgung verbunden. • Wundbehandlung kann sowohl im Krankenhaus als auch Zuhause durch medizinisches Fachpersonal erfolgen. • Es können so viele Wunden behandelt werden, bis die Maximaldosis aufgebraucht ist. • Max. wöchentliche Dosis: 10⁹ PFU/ml; Kinder unter 3 Jahre erhalten die Hälfte des Volumens von B-VEC⁷⁾. • Behandlung der Wunden bis zum vollständigen Wundverschluss. • Wenn sich die Wunde wieder geöffnet hat, sollte die wöchentliche Behandlung erneut aufgenommen werden.
Nicht erlaubte Begleitmedikation Während der Erhebungsphase bis Woche 26 war die topische Verabreichung von Medikamenten außer B-VEC und Placebo an eine Zielwunde verboten, es sei denn, sie wurde zuvor vom medizinischen Monitor/Sponsor genehmigt.		Nicht erlaubte Begleitmedikation Keine Angaben.
Erlaubte Begleitmedikation • Tacrolimus, Clobetasol oder Regranex durften topisch auf alle Zielwunden aufgetragen werden. • Topische Begleitmedikamente oder -behandlungen können zur Behandlung von Nicht-Zielwunden verschrieben werden und sollen im Begleitmedikamentenprotokoll dokumentiert werden.		Erlaubte Begleitmedikation Keine Angaben.

Studie GEM-3		Studie B-VEC-EX-02
Intervention	Kontrolle	Intervention
Medikamente, die die Person innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening bzw. Baseline eingenommen hat, sollten dokumentiert werden (einschl. verschreibungspflichtiger Medikamente, pflanzlicher und Nahrungsergänzungsmittel, rezeptfreier Medikamente, Injektionen und topischer Behandlungen). Bei nachfolgenden Visiten wurden die Medikamente überprüft und es wurde vermerkt, ob die Medikation fortgesetzt wurde oder ob die Person mit einer neuen Medikation begonnen hat.		

¹⁾ Nachbarwunden sind max. 2–3 cm von der Primärwunde entfernt.

²⁾ Maximal 4 Sekundärwunden konnten mit B-VEC behandelt werden, wenn von der maximalen wöchentlichen Dosis noch etwas übrig geblieben war.

³⁾ Wunden, die nicht auf natürliche Weise entstanden sind, wie z. B. Wunden, die nach einem chirurgischen Eingriff aufgetreten sind, waren von der Verabreichung des Prüfpräparats ausgeschlossen.

⁴⁾ Die Größe der Wunde wurde in Woche 1 mithilfe des Canfield-Fotografie-Quantifizierungssystems bestimmt.

⁵⁾ Wenn eine ausgewählte sekundäre Wunde 60 cm² überschreitet, wurde die Wunde für die Berechnung der Dosis geteilt, sodass sie die oben genannten Kriterien für die Einzeldosis erfüllt, und entsprechend behandelt.

⁶⁾ Vorgaben zur Wundabdeckung wurden nicht beschrieben.

⁷⁾ Es liegen keine Angaben vor, wie viele ml verabreicht werden durften. Die Angaben zur Dosierung wurden im Studienverlauf mehrfach angepasst, dies kann mit der Erweiterung der Studienpopulation um Säuglinge und Neugeborene begründet werden. Da Studie B-VEC-EX-02 die OLE-Studie zu Studie GEM-3 ist, wird angenommen, dass die wöchentliche Maximaldosis der Studie B-VEC-EX-02 der der Studie GEM-3 entspricht.

Abkürzungen: B-VEC: Beremagen geperpavec; OLE: Open-Label-Extension; PFU: Plaque-bildende Einheit; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP der beiden Studien und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung	
		GEM-3	B-VEC-EX-02	GEM-3	B-VEC-EX-02
Todesfälle	Mortalität	Ja ¹⁾	Ergänzend	Ja ¹⁾	Ja
Vollständiger Wundverschluss	Morbidität	Ja ²⁾	Ergänzend	Ja	Nein
Schmerzen beim Verbandswechsel mittels FLACC-R VAS		Ja Ja	--	Ergänzend Ergänzend	--
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS		Ja ¹⁾	Nein	Ja ¹⁾	Nein ³⁾
Symptome mittels Skindex-29		Ja ¹⁾	Nein	Ergänzend ¹⁾	Nein ³⁾
Emotion und Funktion mittels Skindex-29	Lebensqualität	Ja ¹⁾⁴⁾	Nein	Ergänzend ¹⁾	Nein ³⁾
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja ¹⁾	Ergänzend	Ja ¹⁾	Ja

¹⁾ Dieser Endpunkt bezieht sich auf den Gesamtzustand einer Person und kann aufgrund des Split-Body-Designs nicht der Intervention/Kontrolle zugeordnet werden. Eine vergleichende Auswertung ist daher nicht möglich.

²⁾ Primärer Endpunkt.

³⁾ Es liegt nur eine Gesamtauswertung für die Studie B-VEC-EX-02 vor und keine getrennten Auswertungen für die Roll-over-Personen aus der Studie GEM-3 und die therapienaiven Personen.

⁴⁾ In Modul 4 wurde für den Bereich Lebensqualität außerdem der Gesamtscore des Skindex-29 ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FLACC-R: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Behavioral Scale – Revised; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VAS: Visuelle Analogskala.

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt „Todesfälle“ wird in der Nutzenbewertung für die Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02 berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle wurden in beiden Studien (GEM-3 und B-VEC-EX-02) im Rahmen der Sicherheit erfasst. In der Studie GEM-3 erfolgte die Erhebung bis zum Sicherheits-Follow-up (30 Tage nach der letzten Dosis).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Todesfälle stellen einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Vollständiger Wundverschluss

Der Endpunkt „Vollständiger Wundverschluss“ wird in der Nutzenbewertung für die Studie GEM-3 berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie GEM-3 waren folgende Operationalisierungen prädefiniert:

- Anteil an Primärwunden mit bestätigtem, vollständigen Wundverschluss von Baseline bis zu Monat 6 (Woche 22 und 24 oder Woche 24 und 26, primärer Endpunkt der Studie GEM-3).
- Anteil an Primärwunden mit bestätigtem, vollständigen Wundverschluss von Baseline bis zu Monat 3 (Woche 8 und 10 oder Woche 10 und 12).

Außerdem wurde im Studienbericht und in Modul 4 der Anteil an Primärwunden dargestellt, die sowohl zu Monat 3 als auch zu Monat 6 vollständig verschlossen waren.

Die Analysen beziehen sich auf die randomisierten, doppelt-verblindeten Primärwunden und nicht auf die ebenfalls behandelten unverblindeten Sekundärwunden.

Die Primärwunden waren definiert als 2 kutane Wunden einer Person, die eine vergleichbare Größe aufwiesen, sich in ähnlichen anatomischen Regionen befanden und ein ähnliches Erscheinungsbild hatten (siehe Einschlusskriterien und Abbildung 1 im Anhang). Vorgaben zur Größe der Primärwunden lagen nicht vor.

Ein vollständiger Wundverschluss lag bei einer vollständigen Reepithelisierung der Haut ohne Drainage vor. Sollten sich in benachbarten Bereichen der Primärwunde neue Wunden gebildet haben, wurden diese nicht in die Beurteilung eingeschlossen. Der Wundverschluss musste 2 Wochen später bestätigt werden, um als Responder gewertet zu werden.

Die Beurteilung des Wundverschlusses sollte vor Ort durch den Hauptprüfer (Principal Investigator) erfolgen, ein geschulter, medizinisch qualifizierter Sub-Prüfer konnte ihn notfalls vertreten. Es sollte möglichst derselbe Prüfer alle Bewertungen bei einer Person vornehmen. War dies nicht möglich, sollten der Haupt- und Sub-Prüfer bei mindestens einer Visite ihre jeweiligen Bewertungen abgleichen und besprechen. Die Bewertung der Wunden erfolgte nach Entfernen der

Wundaufgabe, bevor die Wunde durch Markierung der Haut, Entnahme von Kulturen für bakterielle Analysen oder Auftragen der Studienmedikation gestört werden konnte.

Außerdem wurden die Wunden mittels Canfield-Fotografie-Quantifizierungssystem erfasst. Bei der Erhebung zu Woche 22, 24 und 26 wurden die Bewertungen der (Haupt-)Prüfer mit den 2D- und 3D-Bildern abgeglichen.

In der Studie B-VEC-EX-02 wurde der Wundverschluss der Primärwunden nur bei den Roll-over-Personen erhoben. Bei den therapienaiven Personen waren keine Primärwunden definiert und Daten zum Wundverschluss der behandelten Wunden wurden nicht erhoben. Für einen vollständigen Wundverschluss musste – ebenso wie in Studie GEM-3 – eine vollständige Reepithelisierung der Haut ohne Drainage vorliegen, allerdings war keine Bestätigung des Wundverschlusses nach 2 Wochen erforderlich, um als Responder zu gelten. Des Weiteren wurden Personen, die mehrere Visiten verpasst haben, von der Analyse ausgeschlossen.

Bewertung

Die Operationalisierung des Wundverschlusses in der Studie GEM-3 ist weitestgehend nachvollziehbar. Es ist jedoch unklar, wie bei Diskrepanzen zwischen der direkten Bewertung der Wunde und der Bewertung der Fotografie vorgegangen wurde.

Bei der Operationalisierung in Studie B-VEC-EX-02 ist unklar, warum eine andere Definition für Responder gewählt wurde als in Studie GEM-3 (Bestätigung des Wundverschlusses nach 2 Wochen war nicht mehr erforderlich) und warum Personen von der Analyse ausgeschlossen wurden, die mehrere Visiten verpasst haben. Dieses Vorgehen (Ausschluss von Personen) stellt eine Verletzung des ITT-Prinzips dar. Es betraf 5 von 24 Personen, die an der Studie B-VEC-EX-02 teilgenommen haben, bzw. 5 der 31 Personen, die an der Studie GEM-3 teilgenommen haben und im Rahmen der Studie GEM-3 korrekt ausgewertet wurden. Des Weiteren ist unklar, warum der Endpunkt „Vollständiger Wundverschluss“ nicht bei den therapienaiven Personen erhoben wurde.

Patientenrelevanz

Ein vollständiger Wundverschluss wird grundsätzlich als patientenrelevant bewertet.

Validität

Gemäß IQWiG ist eine Randomisierung von Wunden nur in sehr spezifischen Konstellationen sinnvoll. So dürfen die Studieninterventionen nur lokal und nicht systemisch wirken und das Therapieziel muss lokal messbar sein [6]. Laut „European Medicines Agency“ (EMA) und FDA zeigte die kinetische Analyse des viralen Vektors keine systemische Exposition (Blut und Urin) nach topischer Anwendung von B-VEC [2,16], sodass das Kriterium der nur lokalen Wirkung erfüllt ist. Des Weiteren ist der Wundverschluss ein lokal messbarer Endpunkt. Die Definition, die für einen vollständigen Wundverschluss in der Studie GEM-3 gewählt wurde, entspricht den Empfehlungen von FDA und IQWiG [6,15].

Erhoben wurde der Wundverschluss in der Studie GEM-3 durch verblindetes Prüfpersonal. Darüber hinaus wurde das Ergebnis bei der Erhebung zu Woche 22, 24 und 26 anhand der 2D- und 3D-Bilder überprüft. Die Bewertung anhand von Wundfotografien ermöglicht eine standardisierte und unabhängige Beurteilung der Wundgröße. Es ist jedoch unklar, wie bei Diskrepanzen zwischen der direkten Bewertung der Wunde und der Bewertung der Fotografie vorgegangen wurde. Trotzdem wird diese zweifache Bewertung des Wundverschlusses als geeignet angesehen und der Endpunkt „Vollständiger Wundverschluss“ in der Nutzenbewertung für die Studie GEM-3 herangezogen. Aufgrund der oben genannten Limitationen werden die Ergebnisse zum Wundverschluss der Primärwunden in der Studie B-VEC-EX-02 hingegen nicht herangezogen.

Schmerzen beim Verbandswechsel

Der Endpunkt „Schmerzen beim Verbandswechsel“, der in der Studie GEM-3 bei Kindern < 6 Jahren mittels „FLACC-R“ und bei Personen ≥ 6 Jahren mittels „VAS“ erhoben wurde, wird aufgrund von Unklarheiten bei der Operationalisierung ergänzend dargestellt.

FLACC-R

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie GEM-3 sollten die Eltern/Betreuungspersonen von Kindern unter 6 Jahren die Schmerzen des Kindes beim Verbandswechsel der entsprechenden Wunde mit dem „Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Behavioral Scale – Revised (FLACC-R) bewerten.

Die FLACC-Skala enthält 5 Kategorien (Gesichtsausdruck, Beinbewegung, Aktivität, Weinen und Tröstbarkeit), die auf einer Ordinalskala von 0 bis 2 bewertet werden sollen. Für jede Kategorie liegt eine Beschreibung für die Ausprägungen 0–2 vor. In der überarbeiteten Version (FLACC-R) wurden die Beschreibungen mit Merkmalen für Kinder mit kognitiven Einschränkungen ergänzt [11]. Es wird ein Gesamtscore (Spanne: 0–10) ermittelt, wobei eine höhere Punktzahl einen größeren Schmerz repräsentiert.

Es sollte möglichst dieselbe Person den FLACC-R zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten ausfüllen. Der FLACC-R sollte während der gesamten Studie verwendet werden, auch wenn aufgrund des Alters des Kindes die VAS eingesetzt werden könnte.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur zum Teil nachvollziehbar. Das Vorgehen beim Verbandswechsel wurde nicht beschrieben. Daher ist unklar, wie viel Zeit zwischen den Verbandswechseln der Primärwunden lag und ob die Bewertung der Schmerzen beim Verbandswechsel der beiden Primärwunden unabhängig voneinander erfolgen konnte und ob die Bewertung der ersten Primärwunde Einfluss auf die Bewertung der zweiten Primärwunde hatte. Ein Training zur Bewertung der Schmerzen haben die Eltern/Betreuungspersonen nicht erhalten.

Es liegen keine Informationen zur Versorgung und Schmerzbewertung von bereits verschlossenen Wunden vor. Daher ist unklar, ob bei diesen überhaupt ein Verbandswechsel notwendig war und falls nicht, wie die Bewertung der Schmerzen erfolgte.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Schmerzen beim Verbandswechsel mittels FLACC-R“ wird als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Validität

Die Validität der FLACC-Skala wurde in einem vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und als valide eingeschätzt. Die FLACC-R-Skala wurde um Beschreibungen für Kinder mit kognitiver Beeinträchtigung ergänzt und wurde mit diesen Patientinnen und Patienten auch validiert. Ergebnisse aus Validierungsstudien zum FLACC-R unterstützen ebenfalls die interne Konsistenz, Konstruktvalidität, Reliabilität und Änderungssensitivität. [11,12,13]

VAS

Operationalisierung

Beschreibung

Die „Visuelle Analogskala“ (VAS) ist eine 10 cm lange Skala mit Markierungen im Abstand von 1 cm. Die Skala reicht von 0 cm („keine Schmerzen“) bis 10 cm („stärkste Schmerzen“). Die Teilnehmenden der Studie GEM-3 im Alter von ≥ 6 Jahren sollten während des Verbandswechsels eine Stelle auf der Skala markieren, um den Schmerzgrad der entsprechenden Wunde anzugeben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur zum Teil nachvollziehbar. Das Vorgehen beim Verbandswechsel wurde nicht beschrieben. Gemäß IQWiG müssen Endpunkte von Studien mit intraindividuell Randomisierung lokal messbar sein. Es ist unklar, ob der Verbandswechsel der Primärwunden in der Studie GEM-3 zeitgleich oder nacheinander erfolgte. Es wird angenommen, dass bei einem gleichzeitigen Wechsel der Verbände der Primärwunden eine unabhängige Bewertung der Schmerzen nicht möglich wäre. Der pU greift dieses Problem auf und beschreibt in Modul 4, dass es für die Patientinnen und Patienten mitunter schwer zu differenzieren sei, welche Wunden konkret Schmerzen verursachen. Ein vorheriges Training zur Bewertung der Schmerzen beim Verbandswechsel habe nicht stattgefunden. Des Weiteren ist unklar, ob die Bewertung der Schmerzen der beiden Verbandswechsel unabhängig voneinander erfolgte und ob die Schmerzen der ersten Primärwunde Einfluss auf die Bewertung der zweiten Primärwunde hatte.

Es liegen keine Informationen zur Versorgung und Schmerzbewertung von bereits verschlossenen Wunden vor. Daher ist unklar, ob bei diesen überhaupt ein Verbandswechsel notwendig war und falls nicht, wie die Bewertung der Schmerzen erfolgte.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Schmerz beim Verbandswechsel mittels VAS“ wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität der VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits in verschiedenen Anwendungsgebieten bewertet und wird auch im zugrunde liegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt. Es ist unklar, ob das Instrument auch schon für Kinder ab 6 Jahren valide ist [5]. Allerdings waren 77,8 % der Personen ab 6 Jahre über 12 Jahre alt.

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Der Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ wird in der Nutzenbewertung für die Studie GEM-3 berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde in den Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02 der „European Quality of Life 5-Dimension 5-Level“ (EQ-5D-5L) erhoben; im Dossier wurde die visuelle Analogskala des EQ-5D (EQ-5D-VAS) dargestellt. Die EQ-5D-VAS ist eine Skala von 0 bis 100, auf der die Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand bewerten sollen. Ein Wert von „0“ entspricht dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand, ein Wert von „100“ dem denkbar besten Gesundheitszustand.

In der Studie GEM-3 sollte der EQ-5D von Studienteilnehmenden ab 12 Jahren zu Baseline und zu Studienende (Woche 26) ausgefüllt werden. Gemäß Protokoll sollten sämtliche Fragebögen während der Visite nach dem Entfernen des Wundverbands ausgefüllt werden. Für den EQ-5D wurde jedoch spezifiziert, dass der Fragebogen auch am Ende des Studienbesuchs ausgehändigt werden konnte, um ihn zu Hause auszufüllen und bei der nächsten Visite wieder zurückzugeben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur zum Teil nachvollziehbar. Aufgrund der Alterseinschränkung liegen nur Ergebnisse zu einer Teilpopulation vor.

Bei der Studie GEM-3 ist unklar, ob der Fragebogen in Woche 26 während des Entfernens des Wundverbands oder zu einem späteren Zeitpunkt ausgefüllt wurde. Da ein Verbandswechsel in der Regel mit Schmerzen verbunden ist (siehe Endpunkt „Schmerzen beim Verbandswechsel“),

wird angenommen, dass eine Bewertung des Gesundheitszustands zu diesem Zeitpunkt schlechter ausfällt.

Patientenrelevanz

Die EQ-5D-VAS wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Die Validität der EQ-5D-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits in verschiedenen Anwendungsgebieten bewertet und wird auch im zugrunde liegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

Symptome mittels Skindex-29

Der Endpunkt „Symptome mittels Skindex-29“ der Studie GEM-3 wird aufgrund unklarer Validität für Personen zwischen 12 und 18 Jahren ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Skindex-29 ist ein Instrument zur Erfassung von Symptomen und Auswirkungen von Hauterkrankungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Erwachsenen. Das ursprüngliche Instrument umfasst 61 Items und wurde mit Personen mit verschiedensten Hauterkrankungen entwickelt. Der Skindex-29 ist eine gekürzte Version des Original-Instruments und umfasst 29 Items, die sich in 3 Domänen gliedern:

- „Symptome“: 7 Items
- „Emotion“: 10 Items
- „Funktion“: 12 Items

Die Domänen „Emotion“ und „Funktion“ werden der Endpunktkategorie „Lebensqualität“ zugeordnet, die Domäne „Symptome“ der Endpunktkategorie „Morbidität“.

Der Bezugszeitraum der Antworten umfasst die vergangenen 4 Wochen. Die Fragen werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beantwortet (nie / selten / manchmal / oft / immer) und im Anschluss auf eine Skala von 0 bis 100 linear transformiert. Höhere Werte bilden stärkere Symptome bzw. eine schlechtere Lebensqualität ab.

In der Studie GEM-3 sollte der Skindex-29 von Studienteilnehmenden ab 12 Jahren zu Baseline und zu Studienende (Woche 26) ausgefüllt werden. Gemäß Protokoll sollten sämtliche Fragebögen während der Visite nach dem Entfernen des Wundverbands ausgefüllt werden. Für den Skindex-29 wurde jedoch spezifiziert, dass der Fragebogen auch am Ende des Studienbesuchs ausgehändigt werden konnte, um ihn zu Hause auszufüllen und bei der nächsten Visite wieder zurückzugeben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nur zum Teil nachvollziehbar. Es ist unklar, ob der Fragebogen in Woche 26 während des Entfernen des Wundverbands oder zu einem späteren Zeitpunkt ausgefüllt wurde.

Aufgrund der Alterseinschränkung liegen nur Ergebnisse zu einer Teilpopulation vor.

Patientenrelevanz

Die Erfassung der Morbidität mithilfe der Domäne „Symptome“ des Skindex-29 wird als patientenrelevant bewertet.

Validität

Die Validität der 3 Domänen des Skindex-29 wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits in verschiedenen Anwendungsgebieten bewertet und die Domänen werden auch für das vorliegende Krankheitsbild für erwachsene Personen als valide eingeschätzt. Allerdings wurde der Fragebogen ausschließlich für Erwachsene entwickelt und validiert, es gibt keinen validierten Gesamtscore [1,3]. Es wird nicht angenommen, dass sich der Skindex-29 bereits für Jugendliche ab 12 Jahren eignet, da sich ein Item auf das Sexualleben bezieht („Mein Hautzustand wirkt sich auf mein Sexualleben aus“) und einige Items schwer verständlich wirken („Mein Hautzustand beeinträchtigt mein Sozialleben“). Auch Smidt et al. beschreiben, dass für Jugendliche ein adaptierter Fragebogen notwendig sei, der altersspezifische Fragen beinhalte, die relevante Aspekte ihres Lebens abbilden [14].

In der Studie GEM-3 sind von den 21 Personen, die mindestens 12 Jahre alt sind, 9 Personen (42,9 %) zwischen 12 und 17 Jahren. Daher ist unklar, ob das Instrument ausreichend valide ist, um Symptome und Lebensqualität aller Patientinnen und Patienten valide zu erfassen. Der Endpunkt wird deshalb für die Studie GEM-3 ergänzend dargestellt.

2.3.3 Lebensqualität

Emotion und Funktion mittels Skindex-29

Der Endpunkt „Emotion und Funktion mittels Skindex-29“ der Studie GEM-3 wird aufgrund unklarer Validität für Personen zwischen 12 und 18 Jahren ergänzend dargestellt.

Beschreibung der Operationalisierung sowie Bewertung der Validität und Patientenrelevanz siehe Kapitel 2.3.2.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung für die Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02 berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden in der Studie GEM-3 definiert als jedes nachteilige Vorkommnis, das bei einer Person aufgetreten ist, die die Studienmedikation bekommen hat; das Ereignis muss dabei nicht notwendigerweise in direktem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Ein UE konnte somit jegliches ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (inklusive eines Laborbefunds außerhalb der Norm), Symptom, Erkrankung oder Verschlechterung einer vorbestehenden Erkrankung sein, welches während des Behandlungszeitraums auftrat.

UE sollten von Beginn der Verabreichung der Studienmedikation und bis zum Behandlungsabbruch bzw. Sicherheits-Follow-up erfasst werden. Die genaue Lokalisation der UE im Zusammenhang mit Haut und Unterhautgewebe (z. B. Pruritus, Erythem und Hautausschlag) wurde nicht erfasst.

Ereignisse der Grunderkrankung sollten nicht als UE betrachtet werden, solange sie innerhalb der normalen täglichen Schwankungen oder des erwarteten Krankheitsverlaufs lagen. Eine signifikante Verschlechterung der Symptome sollte jedoch als UE erfasst werden.

Die Veränderung eines Laborwerts konnte ein UE darstellen, wenn die Veränderung klinisch relevant war (vom Prüfpersonal festgestellt) oder wenn während der Behandlung mit B-VEC die Verschiebung eines Parameters von einem normalen Wert zu einem pathologischen Wert oder eine weitere Verschlechterung eines bereits pathologischen Werts beobachtet wurde.

Die Erhebung der UE erfolgte gemäß „Medical Dictionary for Regulatory Activities“ (MedDRA), Version 24.1, unter Verwendung der Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT).

Der Schweregrad der UE wurde vom Prüfpersonal anhand der „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE), Version 5.0, des National Cancer Institute (NCI) bestimmt, allerdings wurden nur 4 Kategorien im Protokoll beschrieben. Grad 5 (Tod) wurde nicht erwähnt. Schwere UE entsprechen Grad 3 und 4 (schwer und lebensbedrohlich).

Schweregrad der UE

- Leicht (Grad 1): Die Symptome sind kaum wahrnehmbar oder verursachen keine Beschwerden bei der Person. Die unerwünschte Wirkung hat keinen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit oder Funktionsfähigkeit. Zur Linderung der Symptome sind in der Regel keine verschreibungspflichtigen Medikamente erforderlich.
- Mittel (Grad 2): Die Symptome sind so stark, dass sie der Person Beschwerden bereiten. Die Ausübung alltäglicher Aktivitäten wird beeinträchtigt. Zur Behandlung der Symptome können verschreibungspflichtige Medikamente oder Therapien erforderlich sein.
- Schwer (Grad 3): Die Symptome sind so stark, dass sie der Person erhebliche Beschwerden bereiten. Die Ausübung alltäglicher Aktivitäten ist beeinträchtigt. Die Behandlung der Symptome mit verschreibungspflichtigen Medikamenten oder Therapien kann erforderlich sein.
- Lebensbedrohlich (Grad 4): Jede unerwünschte Arzneimittelwirkung, die nach Ansicht des Prüfpersonals eine unmittelbare Lebensgefahr für die Person darstellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

SUE waren in der Studie GEM-3 definiert als alle nachteiligen medizinischen Vorkommnisse (unabhängig von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation), die einer der folgenden Kategorien entsprechen:

- Ereignis mit Todesfolge;
- lebensbedrohliches Ereignis (Person war unmittelbar gefährdet, zu versterben);
- Hospitalisierung oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts (jede stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus, die mindestens eine Übernachtung in einer Gesundheitseinrichtung umfasst und nicht geplant war);
- bleibende oder schwerwiegende Behinderung;
- genetischer Defekt oder ein Geburtsfehler;
- sonstige erhebliche Gefahr (z. B. allergischer Bronchospasmus, Krämpfe und Blutdyskrasien).

Es wurden keine UE von besonderem Interesse definiert.

Besonderheiten der Studie B-VEC-EX-02

In der Studie B-VEC-EX-02 wurde für die Definition der UE überwiegend dieselben Kriterien verwendet wie in Studie GEM-3. Die Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA unter Verwendung der SOC und PT und auch für die Bestimmung des Schweregrads waren dieselben Kriterien genannt. Abweichend davon war kein Sicherheits-Follow-up geplant, UE sollten von der ersten Gabe der Studienmedikation während der Open-Label-Phase erhoben werden. Bei lokalen UE sollte der Ort, an dem das UE aufgetreten ist, dokumentiert werden. Sekundäre UE sollen dem primären Grund zugeordnet werden, nur wenn sie schwerwiegend oder schwer sind, sollen sie als UE gewertet werden. Symptome der Grunderkrankung sollten nicht als UE gewertet werden. Allerdings sollen neue Hautläsionen, die während der Studie aufgetreten sind, als UE erfasst werden.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Erkrankungsbezogene Ereignisse bzw. Ereignisse der Grunderkrankung sollten in der Studie GEM-3 nur bei einer signifikanten Verschlechterung als UE gewertet werden. Es ist unklar, ob die Bewertung in den verschiedenen Zentren ähnlich erfolgte, da keine Auflistung zu Symptomen der Grunderkrankung vorliegt und auch

die signifikante Verschlechterung nicht genauer definiert wurde. Abweichend von dieser Definition sollen in der Studie B-VEC-EX-02 neue Hautläsionen als UE gewertet werden. Des Weiteren ist unklar, warum bei der Bestimmung der Schweregrade nur 4 Kategorien beschrieben wurden und Grad 5 nicht aufgeführt wurde.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern als Teil der UE ist unklar.

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch Ereignisse der Grunderkrankung abbilden.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in den Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02

Visite (Woche) Endpunkt	W1 / Baseline	W2–21	W22	W23	W24	W25	W26	W2–112	Sicherheits- Follow-up ¹⁾
Studie GEM-3									
Todesfälle ²⁾	x	x	x	x	x	x	x		x
Vollständiger Wundverschluss ³⁾	x	x	x	x	x	x	x		x ⁴⁾
Schmerzen beim Verbandswechsel mittels VAS und FLACC-R ⁵⁾⁶⁾	x		x		x		x		
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS	x						x		
Symptome, Funktion und Emotion mittels Skindex-29 ⁶⁾	x						x		
Unerwünschte Ereignisse	x	x	x	x	x	x	x		x
Studie B-VEC-EX-02									
Todesfälle ²⁾	x							x	
Unerwünschte Ereignisse	x							x	

¹⁾ Das Sicherheits-Follow-up erfolgte 30 Tage nach der letzten Dosis.

²⁾ Erhebung im Rahmen der Sicherheit.

³⁾ Der Heilungsprozess der Primärwunde wurde vom Prüferpersonal nur in den Wochen 8, 10, 12, 22, 24 und 26 beurteilt. Der Heilungsprozess der Sekundärwunden wurde wöchentlich beurteilt, um zu prüfen, ob sich eine behandelte Wunde geschlossen hat, sodass eine neue Wunde zur Behandlung ausgewählt werden konnte. Außerdem wurden wöchentlich Fotografien von den offenen und geschlossenen Wunden gemacht. Die Bilder wurden bei jedem Besuch vor der Anwendung des Prüfprodukts in derselben Reihenfolge und Ausrichtung aufgenommen.

⁴⁾ Beim Sicherheits-Follow-up wurde von der Wunde eine Fotografie aufgenommen. Es erfolgte keine Bewertung durch das Prüfpersonal.

⁵⁾ VAS für Personen im Alter ≥ 6 Jahre, FLACC-R für Personen im Alter < 6 Jahre.

⁶⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FLACC-R: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Behavioral Scale – Revised; VAS: Visuelle Analogskala; W: Woche.

2.4 Statistische Methoden

Die in diesem Kapitel dargestellten Ausführungen beziehen sich auf die Studie GEM-3 und basieren auf dem finalen SAP (Version 1.3) vom 25.08.2021. Für die Studie B-VEC-EX-02 liegt kein SAP vor. Im Protokoll wurde zu den statistischen Analysen lediglich geschrieben, dass eine deskriptive Auswertung erfolgen sollte.

Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle Personen, deren Primärwunden randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie behandelt wurden oder nicht.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mit mindestens einer Dosis B-VEC oder Placebo behandelt wurden.

Datenschnitte

Die Studie sollte beendet werden, wenn die letzte eingeschriebene Person den Sicherheits-Follow-up-Besuch bzw. die Visite nach einem frühen Behandlungsabbruch abgeschlossen hat. Dies war laut Studienbericht am 29.10.2021, daher wird davon ausgegangen, dass dies das Datum des finalen Datenschnitts ist. Weitere Angaben zum Datenschnitt liegen nicht vor, auf den statistischen Outputs steht das Datum der Durchführung der Datenanalyse (05.05.2022).

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Für die Endpunkte „Vollständiger Wundverschluss zu Monat 3“ und „Vollständiger Wundverschluss zu Monat 6“ waren folgende Subgruppenanalysen präspezifiziert:

- Alter (≤ 12 Jahre / > 12 bis ≤ 18 Jahre / > 18 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Abstammung (weiß / afroamerikanisch / andere)

Es zeigen sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Subgruppeninteraktionen.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Für den primären Endpunkt „Vollständiger Wundverschluss“ sollte gemäß SAP eine Responderanalyse durchgeführt werden. Als Sensitivitätsanalysen sollten verschiedene Strategien zum Umgang mit fehlenden Werten verfolgt (multiple Imputation, beobachtete Werte) und Analysen mit unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten durchgeführt werden. Als Effektschätzer wurde im Studienbericht die Risikodifferenz berichtet, außerdem wurde das Odds Ratio (OR) berechnet. Die in der Nutzenbewertung dargestellten Relativen Risiken (RR) wurden post hoc für Modul 4 berechnet.

Der Endpunkt „Schmerzen beim Verbandswechsel mittels VAS“ für die Altersgruppe ≥ 6 Jahre sollte gemäß SAP mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert werden, wobei die Behandlung als fester Effekt und der Baseline-Wert als Kovariate verwendet werden sollte. In Modul 4 wurde außerdem eine Analyse mittels „Mixed Model Repeated Measures“ (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix und Visite als auch Wunden-ID als zufällige Faktoren dargestellt. Für die Altersgruppe < 6 Jahre wurden die Schmerzen beim Verbandswechsel mittels FLACC-R erhoben, laut SAP war lediglich eine deskriptive Auswertung geplant. Aufgrund der geringen Patientenzahl ($n = 4$) wurden auch für die vorliegende Nutzenbewertung keine weiteren Auswertungen durchgeführt und dargestellt.

Für die Endpunkte „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“, „Symptome mittels Skindex-29“ sowie „Emotion und Funktion mittels Skindex-29“ war ein deskriptiver Vergleich der Werte vor und nach der Behandlung geplant. In Modul 4 wurden für die EQ-5D-VAS zusätzlich

eine post hoc berechnete Responderanalyse mit einem Schwellenwert von ≥ 15 Punkten vorgelegt (entspricht einer Verbesserung von 15 % der Skalenspannweite) sowie post hoc berechnete Responderanalysen zur allgemeinen Verbesserung und Verschlechterung ohne Angabe von Schwellenwerten.

Für die UE sollte eine deskriptive Auswertung erfolgen.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

In der Hauptanalyse zum primären Endpunkt („Vollständiger Wundverschluss“) wurden fehlende Werte über multiple Imputation unter der Annahme imputiert, dass sie zufällig fehlen („Missing at Random“ (MAR)). Die Ersetzung erfolgte unter Generierung von 10 vollständigen Datensätzen. Es liegen keine Angaben zu den Kovariaten in Modul 4 vor. Im Studienbericht wird auf den aktuellen SAP verwiesen. Die Angaben zu den Kovariaten unterscheiden sich im SAP und FDA-Report. Die FDA hat Unsicherheiten bezüglich des Imputationsmodells geäußert und für die primäre Analyse eine Worst-Case-Imputation gefordert, bei der Personen mit fehlenden Werten bei der Intervention als Non-Responder gewertet wurden und bei Als Sensitivitätsanalyse sollten laut SAP Analysen mit den beobachteten Werten durchgeführt der Kontrolle als Responder.

werden, in denen Personen mit fehlenden Werten von der Analyse ausgeschlossen werden sollten. Bei den im Studienbericht und in Modul 4 dargestellten Sensitivitätsanalysen wurden jedoch Personen mit fehlenden Werten als Non-Responder gewertet.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Beim Endpunkt „Vollständiger Wundverschluss“ muss aufgrund des Split-Body-Designs die Verbundenheit der Daten berücksichtigt werden. In Modul 4 berichtet der pU, dass RR und Konfidenzintervalle (KI) für gepaarte Daten angepasst wurden und verweist auf die Publikation von Hirji und Fagerland (2011) [4]. Die in dieser Publikation genannten Methoden beziehen sich vorwiegend auf eine Rekonstruktion der Vierfeldertafeln aus p-Werten, um daraus das RR und das 95%-KI für verbundene Daten berechnen zu können. Die Adäquatheit der Berechnungen bei geringen Fallzahlen wird von den Autoren in Frage gestellt. Es wird angenommen, dass keine (zusätzliche) Berechnung der Vierfeldertafeln vom pU erfolgte und lediglich die Berechnungsformeln des RR und KI verwendet wurden. Es bleibt unklar, inwiefern die Berechnung des 95%-KI bei geringen Fallzahlen adäquat ist. Für die Berechnung der p-Werte des dichotomen Endpunkts wurde ein exakter McNemar-Test verwendet, der als adäquat eingeschätzt wird.

Bei der Imputation fehlender Werte wurde angenommen, dass diese zufällig fehlen. Während die EMA keine Kritik an der Methode äußerte, forderte die FDA eine Worst-Case-Imputation bei fehlenden Werten ein. Die MAR-Annahme kann grundsätzlich nicht verifiziert werden, allerdings ist die Anzahl fehlender Werte niedrig und die primäre Analyse wird als adäquat eingeschätzt.

Für den Endpunkt „Schmerzen beim Verbandswechsel mittels VAS“ für die Altersgruppe ≥ 6 Jahre wird die prädefinierte ANCOVA als adäquat angesehen, die Ergebnisse der post hoc berechneten Analyse mittels MMRM werden als Sensitivitätsanalyse angesehen.

Für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ wird die Responderanalyse mit einem Schwellenwert von ≥ 15 Punkten (entspricht 15 % der Skalenspannweite) als adäquat angesehen und in der Nutzenbewertung dargestellt. Es ist unklar, warum für die mittels Skindex-29 erhobenen Endpunkte keine Responderanalysen mit diesem Kriterium durchgeführt wurden.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie GEM-3

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
GEM-3	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Unklar ¹⁾	Unklar

¹⁾ Es ist unklar, wie häufig Tacrolimus, Clobetasol oder Regranex topisch auf die mit B-VEC bzw. Placebo behandelten Primärwunden aufgetragen wurden. Eine Auflistung der in Studie GEM-3 verabreichten Begleitmedikation liegt nicht vor, sodass ein möglicher verzerrender Aspekt nicht abschließend bewertet werden kann.

Abkürzungen: B-VEC: Beremagen geperpavec.

Das Verzerrungspotential der Studie GEM-3 wird auf Studienebene als unklar eingeschätzt. Aufgrund des Split-Body-Designs haben die Teilnehmenden der Studie GEM-3 sowohl die Intervention als auch die Kontrolle (Placebo) erhalten. Eine vergleichende Auswertung von Intervention und Kontrolle war nur bei den Endpunkten „Vollständiger Wundverschluss“ und „Schmerzen beim Verbandswechsel mittels VAS“ möglich. Das Verzerrungspotential der beiden Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt. Für „Schmerzen beim Verbandswechsel mittels FLACC-R“ wurde aufgrund der geringen Patientenanzahl (n = 4) kein Effektschätzer vorgelegt. Der Endpunkt wurde rein deskriptiv berichtet, weshalb keine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene erfolgt.

Die Ergebnisse zu Todesfällen, allgemeinem Gesundheitszustand (mittels EQ-5D-VAS), Symptomen (mittels Skindex-29), Emotion und Funktion (mittels Skindex-29) und unerwünschten Ereignissen beziehen sich auf den Gesamtzustand einer Person und können aufgrund des Split-Body-Designs nicht der Intervention/Kontrolle zugeordnet werden. Eine vergleichende Auswertung ist bei diesen Endpunkten daher nicht möglich.

Da es sich bei der Studie B-VEC-EX-02 um eine unkontrollierte Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie GEM-3, Endpunkte mit vergleichenden Daten

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Vollständiger Wundverschluss	Ja	Ja	Nein	Ja ¹⁾	Unklar
Schmerzen beim Verbandswechsel mittels VAS ²⁾	Ja	Ja	Nein	Ja ³⁾⁴⁾	Unklar

¹⁾ In Modul 4 berichtet der pU, dass RR und KI für gepaarte Daten angepasst wurden. Es bleibt unklar, inwiefern die Berechnung des 95%-KI bei geringen Fallzahlen adäquat ist. Die Berechnung des p-Werts mittels exaktem McNemar-Test wird als adäquat angesehen.

²⁾ Ergänzend dargestellt.

³⁾ Es liegen keine Informationen zur Versorgung und Schmerzbewertung von bereits verschlossenen Wunden vor. Daher ist unklar, ob bei diesen überhaupt ein Verbandswechsel notwendig war und falls nicht, wie die Bewertung der Schmerzen erfolgte.

⁴⁾ Es ist unklar, ob der Verbandswechsel der Primärwunden in der Studie GEM-3 zeitgleich oder nacheinander erfolgte. Es wird angenommen, dass bei einem gleichzeitigen Wechsel der Verbände der Primärwunden eine unabhängige Bewertung der Schmerzen nicht möglich wäre. Des Weiteren ist unklar, ob die Schmerzen über den Verbandswechsel hinaus andauerten und falls ja, ob sie die Bewertung der zweiten Primärwunde beeinflusst haben.

Abkürzungen: ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Allgemeine Angaben

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studien GEM-3 (Datenschnitt: 29.10.2021) und B-VEC-EX-02 (Datenschnitt: 31.07.2023)

Allgemeine Angaben	Studie GEM-3		Studie B-VEC-EX-02	
	B-VEC	Placebo	Roll-over-P. aus GEM-3 B-VEC	Therapie- naive P. B-VEC
ITT-Population ¹⁾ , n (%)		31 (100)	24 (100)	23 (100)
Sicherheitspopulation ¹⁾ , n (%)		31 (100)	24 (100)	23 (100)
Abbruch Einnahme d. Studienmedikation, n (%)		3 (9,7)	17 (70,8)	23 (100)
Aufgrund von:				
Entzug der Einverständniserklärung		3 (9,7)	1 (4,2)	4 (17,4)
Studienende durch den Sponsor		-	15 (62,5)	19 (82,6)
Lost-to-Follow-up		-	1 (4,2)	-
Studie abgeschlossen, n (%)		28 (90,3)	7 (29,2)	0 (0)
Übergang in OLE-Studie B-VEC-EX-02, n (%)		24 (77,4)	-	-
Mediane Behandlungsdauer in Wochen (min; max)	25,1 (5,7; 26,7)	25,1 (5,7; 26,7)	91,7 (0,1; 113,4)	49,1 (3; 94,9)
Mediane Beobachtungsdauer in Wochen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Definition der Analysepopulationen der Studie GEM-3 siehe Kapitel 2.4. Für die Studie B-VEC-EX-02 wurden keine Analysepopulationen definiert. Die dargestellte ITT- und Sicherheitspopulation entspricht der Anzahl der Studienteilnehmenden.

Abkürzungen: B-VEC: Beremagen geperpavec; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; OLE: Open-Label-Extension; P.: Personen.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studien GEM-3, ITT-Population (Datenschnitt: 29.10.2021) und B-VEC-EX-02, ITT-Population (Datenschnitt: 31.07.2023)

Charakterisierung der Studienpopulation	Studie GEM-3		Studie B-VEC-EX-02	
	B-VEC N = 31	Placebo	Roll-over-P. aus GEM-3 B-VEC N = 24	Therapienaive P. B-VEC N = 23
Alter (Jahre) MW (SD) Median (min; max)	17,2 (10,7) 16,1 (1; 44)		16,7 (10,1) 16,5 (2,04; 35,0)	16,3 (11,5) 16,7 (0,51; 45,9)
Altersgruppe, n (%) < 6 Jahre ≥ 6 bis ≤ 12 Jahre > 12 und ≤ 18 Jahre > 18 Jahre	4 (12,9) 6 (19,4) 9 (29,0) 12 (38,7)		4 (16,7) 5 (20,8) 4 (16,7) 11 (45,8)	5 (21,7) ¹⁾ 4 (17,4) 4 (17,4) 10 (43,5)
Geschlecht, n (%) männlich weiblich	20 (64,5) 11 (35,5)		18 (75,0) 6 (25,0)	12 (52,2) 11 (47,8)
Abstammung (genetisch), n (%) kaukasisch/weiß asiatisch indigene Bevölkerung Amerikas (inkl. Alaska) schwarz oder afroamerikanisch unbekannt	20 (64,5) 6 (19,4) 5 (16,1) 0 (0) 0 (0)		17 (70,8) 2 (8,3) 5 (20,8) 0 (0) 0 (0)	15 (65,2) 2 (8,7) 3 (13,0) 2 (8,7) 1 (4,3)
Region, n (%) Nordamerika	31 (100)		24 (100)	23(100)
Genotyp, n (%) dominant rezessiv	1 (3,2) 30 (96,8)		1 (4,2) 23 (95,8)	1 (4,3) 22 (95,7)
Wundfläche der Primärwunde, cm² MW (SD) Median (min; max)	14,4 (12,7) 10,6 (2,3; 57,3)	15,6 (12,1) 10,4 (2,3; 51,5)	k. A.	- ²⁾
Wundfläche der Primärwunde, n (%) < 20 cm ² 20 bis < 40 cm ² 40 bis 60 cm ²	23 (74,2) 6 (19,4) 2 (6,5)	22 (71,0) 8 (25,8) 1 (3,2)	k. A.	-
Wundtiefe der Primärwunde	k. A.	k. A.	k. A.	-
Lokalisation der Primärwunde	k. A.	k. A.	k. A.	-
Krankheitsdauer in Jahren/Monate	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vorthérapien zu Studienbeginn	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Zwei Personen sind mit 6 und 7 Monaten unter einem Jahr alt.

²⁾ In der Studie B-VEC-EX-02 wurde für die therapienaiven Personen keine Primärwunde bestimmt.

Abkürzungen: B-VEC: Beremagen geperpavec; DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie GEM-3 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Eine Auflistung der Protokollabweichungen der Studie B-VEC-EX-02 liegt nicht vor. Aufgrund des einarmigen Designs liegt ein hohes Verzerrungspotential vor.

Begleitmedikation

Eine Auflistung der in den Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02 verabreichten Begleitmedikation liegt nicht vor, sodass ein möglicher verzerrender Aspekt nicht abschließend bewertet werden kann.

3.2 Mortalität

In den Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02 (Roll-over- und therapienaive Personen) sind keine Todesfälle aufgetreten.

3.3 Morbidität

3.3.1 Vollständiger Wundverschluss

*Tabelle 11: Vollständiger Wundverschluss der Primärwunde; Studie GEM-3, ITT-Population
(Datenschnitt: 29.10.2021)*

Studie GEM-3 Vollständiger Wundverschluss	B-VEC N = 31	Placebo N = 31
Vollständiger Wundverschluss zu Monat 3 (in Woche 8, bestätigt in Woche 10 oder in Woche 10, bestätigt in Woche 12), multiple Imputation fehlender Werte ¹⁾		
Ereignis, n ³⁾ (%)	21,9 (70,6)	6,1 (19,7)
RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾	3,3 [1,50; 7,25]; 0,0005	
Vollständiger Wundverschluss zu Monat 6 (in Woche 22 bestätigt in Woche 24 oder in Woche 24 bestätigt in Woche 26), multiple Imputation fehlender Werte ¹⁾ (primärer Endpunkt)		
Ereignis, n ³⁾ (%)	20,9 (67,4)	6,7 (21,6)
RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾	3,23 [1,42; 7,33]; 0,002	
Vollständiger Wundverschluss zu Monat 3 und Monat 6, multiple Imputation fehlender Werte ¹⁾		
Ereignis, n ³⁾ (%)	15,4 (49,7)	2,2 (7,1)
RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾	6,46 [1,52; 27,38]; 0,002	

¹⁾ Fehlende Werte wurden unter der Annahme imputiert, dass sie zufällig fehlen; die Ersetzung erfolgte über multiple Imputation mit 10 Wiederholungen. Die Ergebnisse wurden anhand der Rubin-Regel mit der Chi²-Statistik gepoolt.

²⁾ RR wurden post hoc berechnet, statistische Outputs liegen nicht vor. In Modul 4 berichtet der pU, dass RR und KI für gepaarte Daten angepasst wurden. Es bleibt unklar, inwiefern die Berechnung des 95%-KI bei geringen Fallzahlen adäquat ist. Die Berechnung des p-Werts mittels exaktem McNemar-Test wird als adäquat angesehen.

³⁾ Da zum Ersetzen fehlender Werte ein multiples Imputationsverfahren verwendet wurde, ist die Anzahl der Responder nicht mehr eine natürliche Zahl.

Abkürzungen: B-VEC: Beremagen geperpavec; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko.

Verschiedene Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Auswertungszeitpunkten und Analysen zum Umgang mit fehlenden Werten bestätigen die Robustheit der Ergebnisse zum primären Endpunkt „Vollständiger Wundverschluss zu Monat 6“. So zeigte sich z. B. bei der Analyse der

beobachteten Werte (mit 3 fehlenden Werten = Non-Responder) ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied anhand des p-Werts (RR: k. A.; $p = 0,002$). Auch beim Worst-Case-Szenario, bei dem fehlende Werte bei der Interventionsgruppe als Non-Responder und bei der Kontrollgruppe als Responder gewertet werden, zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede anhand des p-Werts (RR: k. A.; $p = 0,012$). [16]

3.3.2 Schmerzen beim Verbandswechsel (ergänzend dargestellt)

Für die Altersklasse < 6 Jahre wurden in der Studie GEM-3 Schmerzen beim Verbandswechsel von den Eltern/Betreuungspersonen mit dem FLACC-R erhoben, Patientinnen und Patienten der Altersklasse ≥ 6 Jahre bewerteten ihre Schmerzen selbst mit einer VAS.

Von den 31 primären Wundpaaren waren 51,6 % der Wunden, die mit B-VEC behandelt wurden, und 16,1 % der Wunden, die mit Placebo behandelt wurden, in Woche 24 und 26 geschlossen. Es ist unklar, ob geschlossene Wunden im Rahmen der Standardbehandlung weiterhin behandelt und verbunden wurden. Falls keine weitere Versorgung der zu Baseline definierten Primärwunden erforderlich war, ist unklar, wie bei diesen die Schmerzen beim Verbandswechsel erhoben wurden.

Die Sensitivitätsanalyse mittels MMRM bestätigt, dass der Unterschied nicht statistisch signifikant war (LS-Mittelwertdifferenz: -0,51 (95%-KI: [-1,86; 0,83]); $p = 0,45$).

VAS (Patientinnen und Patienten der Altersklasse ≥ 6 Jahre, ergänzend dargestellt)

Tabelle 12: Schmerzen beim Verbandswechsel mittels VAS bei Personen ab 6 Jahren; Studie GEM-3, ITT-Population (Datenschnitt: 29.10.2021)

Studie GEM-3 VAS ¹⁾ (ergänzend dargestellt)	B-VEC N = 27 ²⁾	Placebo N = 27 ²⁾
<i>Baseline</i>		
n (%) ³⁾	27 (100)	27 (100)
MW (SD)	2,41 (2,61)	2,67 (2,37)
Median (min; max)	1 (0; 9)	2 (0; 8)
<i>Veränderung zu Woche 26</i>		
n (%)	24 (88,9)	24 (88,9)
MW (SD)	-0,63 (2,12)	-0,38 (2,87)
Median (min; max)	0 (-6; 5)	0 (-7; 6)
LS-Mittelwertdifferenz [95%-KI], p-Wert ⁴⁾	-0,56 [-1,17; 0,05]; 0,07	

¹⁾ Skala 0–10; ein höherer Wert entspricht stärkeren Schmerzen.

²⁾ ITT-Population, Altersklasse ≥ 6 Jahre.

³⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Prozentualer Anteil bezogen auf die randomisierte Studienpopulation der Altersklasse ≥ 6 Jahre.

⁴⁾ Mittelwertdifferenz, 95%-KI und p-Wert resultieren aus einer linearen ANCOVA mit Behandlung und Person (gepaart) als fixem Effekt und Baseline-Wert als Kovariate. Die Analyse beruht auf den beobachteten Werten.

Abkürzungen: ANCOVA: Kovarianzanalyse; B-VEC: Beremagen geperpavec; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala.

FLACC-R (Patientinnen und Patienten der Altersklasse < 6 Jahre, ergänzend dargestellt)

Tabelle 13: Schmerzen beim Verbandswechsel mittels FLACC-R für Personen < 6 Jahren; Studie GEM-3, ITT-Population (Datenschnitt: 29.10.2021)

Studie GEM-3 FLACC-R ¹⁾ (ergänzend dargestellt)	B-VEC N = 4 ²⁾	Placebo N = 4 ¹⁾
<i>Baseline</i>		
n (%) ³⁾	4 (100)	4 (100)
MW (SD)	1,50 (2,38)	1,50 (2,38)
Median (min; max)	0,5 (0; 5)	0,5 (0; 5)
<i>Veränderung zu Woche 26</i>		
n (%)	4 (100)	4 (100)
MW (SD)	- 1,50 (2,38)	-1,50 (2,38)
Median (min; max)	-0,5 (-5; 0)	-0,5 (-5; 0)
Mittelwertdifferenz [95%-KI], p-Wert	k. A. ⁴⁾	

¹⁾ Skala 0–10; ein höherer Wert entspricht stärkeren Schmerzen.

²⁾ ITT-Population, Altersklasse < 6 Jahre.

³⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Prozentualer Anteil bezogen auf die randomisierte Studienpopulation der Altersklasse < 6 Jahre.

⁴⁾ Laut SAP war eine deskriptive Darstellung geplant. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurden in Modul 4 keine zusätzlichen Auswertungen dargestellt.

Abkürzungen: B-VEC: Beremagen geperpavec; FLACC-R: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Behavioral Scale – Revised; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Standardabweichung.

3.3.3 Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

Tabelle 14: Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS bei Personen ab 12 Jahren, Verbesserung um ≥ 15 Punkte; Studie GEM-3, ITT-Population (Datenschnitt: 29.10.2021)

Studie GEM-3 EQ-5D-VAS ¹⁾ (ergänzend dargestellt)	B-VEC / Placebo N = 21 ²⁾
<i>Woche 26, n (%)</i>	
Rücklauf ³⁾	18 (85,7)
Fehlende Werte	3 (14,3)
Personen mit Ereignis ⁴⁾	8 (38,1)

¹⁾ Skala 0–100; ein höherer Wert entspricht einem besseren Gesundheitszustand.

²⁾ ITT-Population, Altersklasse ≥ 12 Jahre.

³⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Prozentualer Anteil bezogen auf die randomisierte Studienpopulation der Altersklasse ≥ 12 Jahre.

⁴⁾ Ereignis ist definiert als einmalige Verbesserung um ≥ 15 Punkte ($\hat{=}$ Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite). Personen mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet. Zu dieser Auswertung liegen keine statistischen Outputs vor.

Abkürzungen: B-VEC: Beremagen geperpavec; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention to Treat.

3.3.4 Symptome mittels Skindex-29 (ergänzend dargestellt)

Tabelle 15: Symptome mittels Skindex-29 bei Personen ab 12 Jahren; Studie GEM-3, ITT-Population (Datenschnitt: 29.10.2021)

Studie GEM-3 Symptome mittels Skindex-29¹⁾ (ergänzend dargestellt)	B-VEC / Placebo N = 21²⁾
<i>Baseline</i>	
n (%) ³⁾	21 (100)
MW (SD)	64,8 (16,0)
Median (min; max)	67,9 (40,6; 100,0)
<i>Woche 26</i>	
n (%)	18 (85,7)
MW (SD)	61,8 (15,1)
Median (min; max)	63,8 (37,1; 90,0)
<i>Veränderung zu Woche 26⁴⁾</i>	
n (%)	18 (85,7)
MW (SD)	-3,0 (k. A.)
Median (min; max)	-4,1 (k. A.)

¹⁾ Skala 0–100; ein höherer Wert entspricht einer stärkeren Haut-Symptomatik.

²⁾ ITT-Population, Altersklasse ≥ 12 Jahre.

³⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Prozentualer Anteil bezogen auf die randomisierte Studienpopulation der Altersklasse ≥ 12 Jahre.

⁴⁾ Eigene Berechnung.

Abkürzungen: B-VEC: Beremagen geperpavec; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.4 Lebensqualität

3.4.1 Emotion und Funktion mittels Skindex-29 (ergänzend dargestellt)

Tabelle 16: Emotion und Funktion mittels Skindex-29 bei Personen ab 12 Jahren; Studie GEM-3, ITT-Population (Datenschnitt: 29.10.2021)

Studie GEM-3 Emotion und Funktion mittels Skindex-29¹⁾ (ergänzend dargestellt)	B-VEC / Placebo N = 21²⁾
Emotion	
<i>Baseline</i>	
n (%) ³⁾	21 (100)
MW (SD)	56,0 (16,3)
Median (min; max)	57,5 (28,3; 85,0)
<i>Woche 26</i>	
n (%)	18 (85,7)
MW (SD)	49,1 (17,2)
Median (min; max)	45,0 (28,3; 93,3)
<i>Veränderung zu Woche 26⁴⁾</i>	
n (%)	18 (85,7)
MW (SD)	-6,9 (k. A.)
Median (min; max)	-12,5 (k. A.)
Funktion	
<i>Baseline</i>	
n (%) ³⁾	21 (100)
MW (SD)	51,6 (15,1)
Median (min; max)	49,2 (25,6; 82,2)
<i>Woche 26</i>	
n (%)	18 (85,7)
MW (SD)	51,6 (17,1)
Median (min; max)	51,0 (25,6; 90,0)
<i>Veränderung zu Woche 26⁴⁾</i>	
n (%)	18 (85,7)
MW (SD)	0 (k. A.)
Median (min; max)	1,8 (k. A.)

¹⁾ Skala 0–100; ein höherer Wert entspricht einer schlechteren Lebensqualität.

²⁾ ITT-Population, Altersklasse ≥ 12 Jahre.

³⁾ Anzahl Personen in der Auswertung. Prozentualer Anteil bezogen auf die randomisierte Studienpopulation der Altersklasse ≥ 12 Jahre.

⁴⁾ Eigene Berechnung

Abkürzungen: B-VEC: Beremagen geperpavec; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

3.5 Sicherheit

Da die Personen in der Studie GEM-3 zeitgleich die Intervention und die Kontrolle erhalten haben, ist die systemische Sicherheitsbewertung erschwert. Die beiden Primärwunden hätten als Vergleich der lokalen Sicherheit nach topischer Anwendung von B-VEC dienen können. Die genaue Lokalisation von UE im Zusammenhang mit Haut und Unterhautgewebe (z. B. Pruritus, Erythem und Hautausschlag) wurde in der Phase-III-Studie jedoch nicht erfasst. Durch die fehlende Erhebung des Orts von lokalen UE, können diese nicht der Intervention/Kontrolle zugeordnet werden, sodass eine vergleichende Auswertung der Sicherheit von Intervention und Kontrolle nicht möglich ist.

Tabelle 17: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien GEM-3, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 29.10.2021) und B-VEC-EX-02, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 31.07.2023)

Zusammenfassung der UE	Studie GEM-3	Studie B-VEC-EX-02	
	B-VEC / Placebo N = 31 ¹⁾ n (%)	Roll-over-P. aus GEM-3 B-VEC N = 24 ¹⁾ n (%)	Therapienaive P. B-VEC N = 23 ¹⁾ n (%)
Personen mit mindestens einem ...			
UE (ergänzend dargestellt)	18 (58,1)	17 (70,8)	18 (78,3)
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 und 4)	2 (6,5)	8 (33,3)	2 (8,7)
SUE	3 (9,7)	9 (37,5)	5 (21,7)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)	0 (0)	0 (0)

¹⁾ Beim Vergleich der Studienpopulationen sind die unterschiedlichen Beobachtungszeiten zu beachten. In der Studie GEM-3 wurden die Personen im Median 25,1 Wochen behandelt und sollten 4 Wochen nachbeobachtet werden. In der Studie B-VEC-EX-02 wurden die Roll-over-Personen aus der Studie GEM-3 im Median 91,7 Wochen behandelt und die therapienaiven Personen 49,1 Wochen. Es war kein Sicherheits-Follow-up geplant.

Abkürzungen: B-VEC: Beremagen geperpavec; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; P.: Personen; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 18: UE mit Inzidenz $\geq 9,5$ %; Studien GEM-3, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 29.10.2021) und B-VEC-EX-02, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 31.07.2023)

UE <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Studie GEM-3	Studie B-VEC-EX-02	
	B-VEC / Placebo N = 31 n (%)	Roll-over-P. aus GEM-3 B-VEC N = 24 n (%)	Therapienaive P. B-VEC N = 23 n (%)
Erkrankungen der Haut u. des Unterhautgewebes	10 (32,3)	4 (16,7)	-
Pruritus	3 (9,7)	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (12,9)	8 (33,3)	-
Schüttelfrost	3 (9,7)	-	-
Fieber	-	5 (20,8)	-
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (9,7)	-	-
Plattenepithelkarzinom ¹⁾	3 (9,7)	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (9,7)	6 (25,0)	7 (30,4)
Husten	- ²⁾	6 (25,0)	3 (13,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	-	15 (62,5)	15 (65,2)
Covid-19	-	9 (37,5)	6 (26,1)
Hautinfektion	-	4 (16,7)	-
Zellulitis	-	3 (12,5)	-
Rhinitis	-	3 (12,5)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	3 (12,5)	6 (26,1)
Erbrechen	-	-	3 (13,0)

¹⁾ Im Studienbericht als spezifisches UE dargestellt; war nicht im Protokoll oder SAP prädefiniert.

²⁾ Ereignisse bei $< 9,5$ % der Personen aufgetreten.

Abkürzungen: B-VEC: Beremagen geperpavec; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; P.: Personen; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Studie GEM-3

Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) wurden bei maximal einer Person je SOC/PT beobachtet, dies entspricht 3,2 % der Studienpopulation (< 5 %).

Studie B-VEC-EX-02

Der Schweregrad der UE wurde auf Ebene der SOC und PT zwar bestimmt, allerdings wurden die beiden Populationen (Roll-over/therapienaiv) nur gemeinsam ausgewertet. Auswertungen getrennt nach Roll-over-Personen und therapienaiven Personen liegen nicht vor.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie GEM-3

SUE wurden bei maximal einer Person je SOC/PT beobachtet, dies entspricht 3,2 % der Studienpopulation (< 5 %).

Studie B-VEC-EX-02

Tabelle 19: SUE, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie B-VEC-EX-02, Sicherheitspopulation (Datenschnitt: 31.07.2023)

Studie B-VEC-EX-02 SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Roll-over-P. aus GEM-3 B-VEC N = 24 n (%)	Therapienaive P. B-VEC N = 23 n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	2 (8,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums u. Mediastinums	-	2 (8,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (25,0)	-
Hautinfektion	2 (8,3)	-
Zellulitis	2 (8,3)	-

Abkürzungen: B-VEC: Beremagen geperpavec; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; P.: Personen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Design und Methodik der Studien

Studiendesign

Studie GEM-3

Die Studie ist eine multizentrische doppelblinde Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit intra-individueller Randomisierung von Körperarealen bei jeweils denselben Studienteilnehmenden. Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Beremagen geperpavec (B-VEC) + Standardbehandlung im Vergleich zu Placebo + Standardbehandlung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit dystrophischer Epidermolysis bullosa (DEB). Es wurden pro Person 2 als vergleichbar geltende Wunden als Primärwunden definiert und randomisiert (doppelt verblindet) der Interventions- bzw. Kontrollseite zugeteilt, sodass die Personen gleichzeitig sowohl die Intervention (B-VEC) als auch die Kontrolle (Placebo) erhielten. Mit der verbleibenden Menge der max. wöchentlichen Dosis von B-VEC konnten bis zu 4 weitere (sog. Sekundär-)Wunden behandelt werden. Primärer Endpunkt war „Vollständiger Wundverschluss zu Monat 6“, weitere Endpunkte waren der vollständige Wundverschluss zu Monat 3 sowie zu Monat 3 und 6, die Schmerzen beim Verbandswechsel mittels VAS und FLACC-R, der allgemeine Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS sowie Symptome, Emotion und Funktion mittels Skindex-29 und unerwünschte Ereignisse.

Die geplante Behandlungsdauer betrug 26 Wochen, außerdem sollte 30 Tage nach der letzten Dosis ein Sicherheits-Follow-up erfolgen. Die Studie sollte beendet werden, wenn die letzte Person das Sicherheits-Follow-up abgeschlossen hat. Von den 31 eingeschlossenen Personen haben 3 (9,7 %) die Studie vorzeitig beendet (durch Rückzug der Einverständniserklärung) und 28 Personen (90,3 %) die Studie abgeschlossen. Von diesen sind 24 Personen in die OLE-Studie B-VEC-EX-02 übergegangen.

Die Studie ist abgeschlossen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 25,1 Wochen (min; max: 5,7; 26,7). Grundlage der vorliegenden Bewertung sind die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 29.10.2021.

Gemäß eines IQWiG-Reports zum Therapiegebiet „Wundbehandlung“ ist eine Randomisierung von Wunden nur in sehr spezifischen Konstellationen sinnvoll. So dürfen die Studieninterventionen nur lokal und nicht systemisch wirken und das Therapieziel muss lokal messbar sein [6]. Laut EMA und FDA zeigte die kinetische Analyse des viralen Vektors keine systemische Exposition (Blut und Urin) nach topischer Anwendung von B-VEC, sodass das Kriterium der lokalen Wirkung erfüllt zu sein scheint. Das Kriterium der lokalen Messbarkeit ist bei den für die Nutzenbewertung vorliegenden Endpunkten der Studie nur bei den Endpunkten zum vollständigen Wundverschluss der Primärwunden sowie beim Endpunkt „Schmerzen beim Verbandswechsel“ erfüllt.

Bei den Endpunkten „Todesfälle“, „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“, „Symptome mittels Skindex-29“, „Emotion und Funktion mittels Skindex-29“ sowie „Unerwünschte Ereignisse“ bezogen sich auf den Gesamtzustand der Patientinnen und Patienten und nicht allein auf die lokalen Wunden, weshalb diese nicht der Intervention bzw. Kontrolle zugeordnet werden können. Eine vergleichende Auswertung ist bei diesen Endpunkten nicht möglich.

Studie B-VEC-EX-02

Die Studie ist eine multizentrische, unkontrollierte OLE-Studie, in die sowohl Roll-over-Personen der Studie GEM-3 (N = 24) als auch therapienaive Personen mit DEB (N = 23) aufgenommen wurden. Ziel der Studie war die Weiterbehandlung der ehemaligen Patientinnen und Patienten der Studie GEM-3 und die Erhebung von Langzeitdaten zur Sicherheit sowie die Behandlung therapienaiver Personen. Es wurden keine Endpunkte definiert, sondern nur Ziele; ein SAP wurde nicht erstellt. Im Rahmen der Studie wurde neben der Sicherheit (inkl. Todesfälle), der EQ-5D, der Skindex-29, der TSQM-9, der Wundverschluss der Primärwunde sowie Parameter zur Pharmakokinetik erhoben. Die Patientinnen und Patienten sollten 112 Wochen behandelt werden und die Studie sollte abgeschlossen werden, wenn die letzte Person die letzte Visite beendet hat. Allerdings wurde die Studie von einem Großteil der Roll-over-Personen (70,8 %) und von allen therapienaiven Personen frühzeitig abgebrochen. Hauptgrund dafür war die Beendigung der Studie durch den Sponsor, nachdem B-VEC von der FDA zugelassen wurde; weitere Gründe sind in Kapitel 3.1 angegeben. Bei den therapienaiven Personen betrug die mediane Behandlungszeit 49,1 Wochen (min; max: 3; 94,9) und bei den Roll-over-Personen 91,7 Wochen (min; max: 0,1; 113,4).

Grundlage der vorliegenden Bewertung sind die Ergebnisse des Datenschnitts vom 31.07.2023.

Studienpopulation

Studie GEM-3

Die Studienpopulation bestand aus 31 Patientinnen und Patienten mit DEB mit Mutation im COL7A1-Gen, die aufgrund des Split-Body-Designs sowohl mit B-VEC als auch mit Placebo behandelt wurden. Die 3 Studienzentren, in denen die Studie durchgeführt wurde, befanden sich in den USA und die Studienteilnehmenden waren überwiegend kaukasischer Abstammung (64,5 %), asiatischer Abstammung (19,4 %) oder Personen der indigenen Bevölkerung Amerikas (inkl. Alaska) (16,1 %). Es wurden mehr männliche (64,5 %) als weibliche (35,5 %) Personen in die Studie eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 16,1 Jahre (min; max: 1; 44). Die Anzahl an Kindern unter 6 Jahren ist mit insgesamt 4 (12,9 %) gering. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten hatte einen rezessiven Subtyp (96,8 %), ein dominanter Subtyp lag nur bei 1 Person (3,2 %) vor. Personen, die zu Baseline mit einer Chemo- oder Immuntherapie behandelt wurden, ein kutanes Plattenepithelkarzinom aufwiesen oder eine entsprechende Diagnose in der Vorgeschichte an der Stelle hatten, die mit B-VEC behandelt werden soll, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

70 % der Primärwunden waren kleiner als 20 cm², somit wurden eher kleinere Wunden als Primärwunden ausgewählt. Die mediane Größe der Wunde, die mit B-VEC bzw. Placebo behandelt wurde, war vergleichbar (Intervention: 10,6 cm²; Kontrolle: 10,4 cm²). Es liegen keine Angaben vor, wie tief die Wunden waren und wie lang sie bereits bestanden. Des Weiteren ist unklar, wie viele Wunden die Patientinnen und Patienten insgesamt hatten, bzw. wie hoch der Anteil an Wundflächen an der Körperoberfläche war. Angaben zu Anzahl und Art der Vorbehandlung liegen nicht vor.

Aufgrund des Split-Body-Designs sind die demografischen sowie berichteten krankheits-spezifischen Baseline-Charakteristika vergleichbar.

Studie B-VEC-EX-02

In die Studie wurden 24 Roll-over-Personen der Studie GEM-3 eingeschlossen sowie 23 therapie-naive Personen, die zuvor noch nicht mit B-VEC behandelt wurden.

Die 23 therapienaiven Personen waren im Median 16,7 Jahre alt (min; max: 0,5; 45,9), 2 Personen waren unter einem Jahr alt (6 bzw. 7 Monate). Mit 12 Patienten und 11 Patientinnen war der Anteil an männlichen und weiblichen Personen ähnlich hoch. Die Mehrheit der Studienteilnehmenden war kaukasischer Abstammung (65,2 %) und hatte eine rezessive DEB mit Mutation im COL7A1-Gen (95,7 %); eine dominante DEB mit Mutationen im COL7A1-Gen lag nur bei 1 Person (4,3 %) vor. Weitere krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika, wie Anzahl und Größe der Wunden und der Anteil an Wunden an der Körperoberfläche, wurden nicht berichtet.

Die 24 Roll-over-Personen, die zuvor an der Studie GEM-3 teilgenommen haben, waren im Median 16,5 Jahre alt. Mit 35 Jahren ist die/der älteste Studienteilnehmende knapp 10 Jahre jünger als die älteste Person der Studie GEM-3 und der therapienaiven Personen der Studie B-VEC-EX-02. Es liegen somit keine Daten zur Langzeitsicherheit für Erwachsene vor, die älter sind als 35 Jahre. Es wurden deutlich mehr männliche (75 %) als weibliche (25 %) Personen in die Studie eingeschlossen, die meisten Studienteilnehmenden (70,8 %) waren kaukasischer Abstammung. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten (95,8 %) hatte eine rezessive DEB mit Mutation im COL7A1-Gen, eine dominante DEB mit Mutationen im COL7A1-Gen lag nur bei 2 Personen (4,2 %) vor. Weitere krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika, wie Anzahl und Größe der Wunden und der Anteil an Wunden an der Körperoberfläche, wurden nicht berichtet.

Studienmedikation

Studie GEM-3

In der Studie wurde B-VEC + Standardbehandlung mit Placebo + Standardbehandlung verglichen. Als Placebo wurde isotonische Kochsalzlösung verwendet. B-VEC und das Placebo wurden jeweils mit dem Hilfsstoff Methocel gemischt, um ein Gel zu erhalten. B-VEC-Gel und Placebo-Gel waren hinsichtlich Viskosität und Aussehen identisch, außerdem sollte die Anwendung nach gleichen Vorgaben erfolgen: Die Gele sollten einmal wöchentlich auf die Primärwunden aufgetragen werden. Es gab konkrete Vorgaben für die zu verabreichende Menge je nach Wundgröße und für die maximale wöchentliche Menge nach Alter (siehe Kapitel 2.2). Falls von der wöchentlichen Maximaldosis noch etwas übriggeblieben ist, konnten außerdem bis zu 4 Sekundärwunden mit B-VEC behandelt werden. Die Wunden sollten bis zum vollständigen Wundverschluss behandelt werden, bei einer Wiederöffnung einer Wunde sollte die wöchentliche Behandlung erneut aufgenommen werden. Die Behandlung sollte für mindestens 26 Wochen oder bis zum Auftreten unkontrollierbarer UE oder dem Rückzug der Einverständniserklärung erfolgen.

Alle randomisierten Studienteilnehmenden haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Damit entspricht die Sicherheitspopulation allen randomisierten Personen. Die mediane Behandlungsdauer betrug 25,1 Wochen. Es liegen keine Angaben vor, wie viele Patientinnen und Patienten bzw. welche Primärwunden mit Begleitmedikation behandelt wurden. Tacrolimus, Clobetasol oder Regranex durften topisch auf die Zielwunden aufgetragen werden, der Auftrag anderer topischer Arzneimittel auf den Zielwunden war nicht erlaubt. Bei systemisch verabreichten Arzneimitteln wird angenommen, dass sie einen Effekt auf beide Primärwunden haben. Es ist unklar, wie häufig Tacrolimus, Clobetasol oder Regranex topisch auf die mit B-VEC bzw. Placebo behandelten Primärwunden aufgetragen wurden.

Gemäß „European Public Assessment Report“ (EPAR) wurden nach der Durchführung der Studie GEM-3 die Empfehlungen zur Anwendung von B-VEC angepasst, um der Dynamik der Wunden bei dieser Patientengruppe Rechnung zu tragen. Die Notwendigkeit einer einfachen Dosierung

unabhängig von der Anzahl oder Größe der Wunden, die von Person zu Person erheblich variieren können, spräche laut EPAR für die vorgeschlagene wöchentliche Dosis von 4×10^9 PFU. Außerdem wurde die Extrapolation auf die jüngsten Kinder (Neugeborene) berücksichtigt.

Studie B-VEC-EX-02

In der Studie sollten Kinder unter 3 Jahren die Hälfte des Volumens von B-VEC erhalten. Es liegen keine Angaben zur wöchentlichen Maximaldosis von B-VEC vor, als Dosis war aber für beide Altersgruppen 10^9 PFU/ml angegeben. Die Angaben zur Dosierung wurden im Studienverlauf mehrfach angepasst, dies kann mit der Erweiterung der Studienpopulation um Säuglinge und Neugeborene begründet werden.

Da B-VEC-EX-02 die OLE-Studie zu Studie GEM-3 ist, wird angenommen, dass die wöchentliche Maximaldosis der Studie B-VEC-EX-02 der Maximaldosis der Studie GEM-3 entspricht.

Analog zur Behandlung in der Studie GEM-3 sollte B-VEC einmal wöchentlich auf so viele Wunden aufgetragen werden, bis die Maximaldosis aufgebraucht ist. Wunden sollten behandelt werden, bis sie geschlossen waren; erst danach sollte eine neue Wunde mit der verbleibenden Menge an B-VEC behandelt werden.

Anders als in der Studie GEM-3 konnte die Wundbehandlung sowohl im Krankenhaus als auch Zuhause durch medizinisches Fachpersonal erfolgen. Es wurde ergänzt, dass der Wirkstoff in einem 1x1cm-Raster aufgetragen und anschließend mit einer nicht haftenden hydrophoben Wundauflage bedeckt werden sollte. Diese sollte mit einem vom Studienteilnehmenden bevorzugten Verband der Standard-Versorgung verbunden werden. Die Begleitmedikation sollte erhoben werden, allerdings liegen keine Daten zu erlaubten und nichterlaubten Medikamenten vor.

Gemäß EPAR wurde die Anwendung von B-VEC so festgelegt, dass das Prüfpersonal die Flexibilität hatte, B-VEC je nach Bedarf auf verschiedene Behandlungsbereiche anzuwenden, um die Praxis in der Realität widerzuspiegeln.

Alle in die Studie eingeschlossenen Personen haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Damit entspricht die Sicherheitspopulation der ITT-Population. Bei den therapienaiven Personen betrug die mediane Behandlungszeit 49,1 Wochen (min; max: 3; 94,9) und bei den Roll-over-Personen 91,7 Wochen (min; max: 0,1; 113,4).

4.2 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation

Zulassungsstatus und Anwendungsgebiet

B-VEC ist zugelassen zur Wundbehandlung bei Patientinnen und Patienten ab der Geburt mit DEB mit Mutation(en) im Gen für die Alpha-1-Kette von Kollagen Typ VII (COL7A1). Es liegen keine Einschränkungen bezüglich des Erbgangs/Genotyps vor, d. h. B-VEC ist für Personen mit rezessiver und dominanter DEB zugelassen. Bei den Patientinnen und Patienten, die an den Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02 teilgenommen haben, lag mit 97 % (GEM-3) und 96 % (B-VEC-EX-02) überwiegend eine rezessive DEB vor, Personen mit dominanter DEB waren in den Studien unterrepräsentiert. Es ist daher unklar, ob die dargestellten Ergebnisse ebenfalls für Patientinnen und Patienten mit einem dominanten Subtyp gelten.

Es liegen keine Daten für Personen vor, die älter als 46 Jahre sind. Somit lassen sich keine Aussagen zu älteren Patientinnen und Patienten machen. Des Weiteren ist anzumerken, dass wenig Daten zu Säuglingen unter einem Jahr vorliegen. Die Studienteilnehmenden der Studie GEM-3 waren alle über einem Jahr alt, an der Studie B-VEC-EX-02 haben 2 Säuglinge im Alter von 6 und 7 Monaten teilgenommen. Die FDA geht, aufgrund der Ergebnisse dieser beiden Säuglinge, davon aus, dass bei Kindern unter einem Jahr ein ähnliches Sicherheitsprofil erwartet wird wie bei Personen

über einem Jahr [16]. Die EMA hingegen verlangt eine „Post-Authorisation Safety Study“ (PASS) mit den Schwerpunkten pädiatrische Patientinnen und Patienten unter 6 Monaten und Langzeitsicherheit. Außerdem soll die Behandlung im häuslichen Umfeld in der PASS untersucht werden. Es ist unklar, ob eine Behandlung im häuslichen Umfeld Einfluss auf die Ergebnisse hat.

Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext

Die Mehrheit der Studienteilnehmenden war kaukasischer Abstammung (ca. 65 %). Alle Studienzentren, in denen die Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02 durchgeführt wurden, waren in den USA. Es wird davon ausgegangen, dass der Versorgungsstandard in den USA dem Standard in Deutschland ähnelt.

Die 3 Studienzentren der Studie GEM-3 befanden sich in Kalifornien und Florida. Es ist unklar, ob das warme Klima der beiden Bundesstaaten Einfluss auf den Heilungsprozess der Wunden gehabt hat. Die Studienzentren der Studie B-VEC-EX-02 lagen in Kalifornien, Florida, Illinois, Ohio und Texas.

Insgesamt wird angenommen, dass die Ergebnisse der beiden Studien hinsichtlich der genannten Parameter auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3 Zusammenfassende Einschätzung zum Verzerrungspotential und der Ergebnissicherheit

Studie GEM-3

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als unklar eingeschätzt. Aufgrund des Split-Body-Designs haben die Studienteilnehmenden sowohl die Intervention als auch die Kontrolle (Placebo) erhalten.

Gemäß IQWiG-Report ist eine Randomisierung von Wunden nur in sehr spezifischen Konstellationen sinnvoll. So dürfen die Studieninterventionen nur lokal und nicht systemisch wirken und das Therapieziel muss lokal messbar sein [6]. Laut EMA und FDA zeigte die kinetische Analyse des viralen Vektors keine systemische Exposition (Blut und Urin) nach topischer Anwendung von B-VEC, sodass das Kriterium der lokalen Wirkung erfüllt zu sein scheint [2,16]. Das Kriterium der lokalen Messbarkeit ist nur beim primären Endpunkt „Vollständiger Wundverschluss der Primärwunden“ sowie beim Endpunkt „Schmerzen beim Verbandswechsel“ als erfüllt anzusehen.

Bei den Endpunkten „Todesfälle“, „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“, „Symptome mittels Skindex-29“, „Emotion und Funktion mittels Skindex-29“ sowie „Unerwünschte Ereignisse“ bezogen sich die Ergebnisse auf den Gesamtzustand der Patientinnen und Patienten und können nicht der Intervention bzw. Kontrolle zugeordnet werden; eine vergleichende Auswertung ist bei diesen Endpunkten nicht möglich.

Die Studiendurchführung und statistische Auswertung waren zum Teil nicht nachvollziehbar, da relevante Informationen gefehlt haben. Es ist unklar, ob die Verbände zeitgleich oder nacheinander gewechselt wurden und wie viel Zeit zwischen dem Verbandswechsel der beiden Primärwunden lag. Tacrolimus, Clobetasol oder Regranex durften topisch auf die Zielwunden aufgetragen werden, der Auftrag anderer topischer Arzneimittel auf den Zielwunden war nicht erlaubt. Es ist unklar, wie häufig Tacrolimus, Clobetasol oder Regranex topisch auf die mit B-VEC bzw. Placebo behandelten Primärwunden aufgetragen wurden. Eine Auflistung der verabreichten Begleitmedikation liegt nicht vor, sodass ein möglicher verzerrender Aspekt nicht abschließend bewertet werden kann. Beim Endpunkt „Vollständiger Wundverschluss“ berichtet der pU in Modul 4, dass RR und KI für gepaarte Daten angepasst wurden. Es bleibt unklar, inwiefern die Berechnung des 95%-KI bei geringen Fallzahlen adäquat ist. Die Berechnung des p-Werts mittels exaktem McNemar-Test wird jedoch als adäquat angesehen.

Studie B-VEC-EX-02

Es fand kein Vergleich mit einem aktiven Wirkstoff oder Placebo statt, daher wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene ausgegangen.

In den Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02 liegen keine Daten zu Personen < 46 Jahren und nur wenige Daten zu Kindern < 1 Jahr vor. Die FDA geht bei Kindern unter einem Jahr von einem ähnlichen Sicherheitsprofil aus [16].

Eine Auflistung der in den Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02 verabreichten Begleitmedikation liegt nicht vor, sodass ein möglicher verzerrender Aspekt nicht abschließend bewertet werden kann.

4.4 Mortalität

In den Studien GEM-3 und B-VEC-EX-02 traten keine Todesfälle auf.

4.5 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU für die Studie GEM-3 Analysen zum vollständigen Wundverschluss, zu den Schmerzen beim Verbandswechsel mittels FLACC-R für die Altersklasse < 6 Jahre und mittels VAS für die Altersklasse ≥ 6 Jahre, zum allgemeinen Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS für die Altersklasse ≥ 12 Jahre (knapp 68 % der Studienpopulation) und zu Symptomen mittels Skindex-29 für die Altersklasse ≥ 12 Jahre vor.

Für die Studie B-VEC-EX-02 legte der pU ergänzende Analysen zum Wundverschluss der Primärwunden der Roll-over-Personen der Studie GEM-3 vor. Des Weiteren wurden der allgemeine Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS sowie Symptome mittels Skindex-29 erhoben.

Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3.2 beschrieben.

Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der Studie GEM-3 zum vollständigen Wundverschluss und zum allgemeinen Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS berücksichtigt. Die Endpunkte „Schmerzen beim Verbandswechsel mittels FLACC-R bzw. mittels VAS“ sowie „Symptome mittels Skindex-29“ wurden aufgrund von Unklarheiten bei der Operationalisierung bzw. Validität ergänzend dargestellt und nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Studie B-VEC-EX-02 wurden die Analysen zum Wundverschluss nicht berücksichtigt, da für die Responder eine andere Definition gewählt wurde als in der Studie GEM-3 und Personen von der Analyse ausgeschlossen wurden, die mehrere Visiten verpasst haben. Für die Endpunkte „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ und „Emotion und Funktion mittels Skindex-29“ liegen keine getrennten Auswertungen für die Roll-over- und therapienaiven Personen vor.

Vollständiger Wundverschluss

In der Studie GEM-3 wurde für den Endpunkt „Vollständiger Wundverschluss zu Monat 6“ eine Responderanalyse durchgeführt, bei der die Werte der Wochen 22 und 24 bzw. 24 und 26 berücksichtigt wurden. Ein vollständiger Wundverschluss lag bei einer vollständigen Reepithelisierung der Haut der Primärwunde ohne Drainage vor und musste 2 Wochen später bestätigt werden.

Von den 31 primären Wundpaaren waren 67 % der Wunden, die mit B-VEC behandelt wurden, und 22 % der Wunden, die mit Placebo behandelt wurden, zu Monat 6 vollständig verschlossen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von B-VEC gegenüber Placebo

(RR: 3,23 (95%-KI: [1,42; 7,33])). Dieser statistisch signifikante Vorteil wurde in verschiedenen Sensitivitätsanalysen ohne und mit imputierten Daten (der 3 fehlenden Personen) bestätigt. In Modul 4 berichtet der pU, dass RR und KI für gepaarte Daten angepasst wurden. Es bleibt unklar, inwiefern die Berechnung des 95%-KI bei geringen Fallzahlen adäquat ist. Die Berechnung des p-Werts mittels exaktem McNemar-Test wird als adäquat angesehen. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Vollständiger Wundverschluss“ wird als unklar bewertet (Einschränkungen siehe Kapitel 2.5).

Aufgrund der strengen Einschlusskriterien wurden eher kleine Wunde als Primärwunden definiert. Bei über 70 % der Studienteilnehmenden war die Primärwunde kleiner als 20 cm². Es ist unklar, ob der Anteil der Responder der Interventionsgruppe auch bei größeren Wunden so hoch wäre. Außerdem konnten die Personen das Responsekriterium zu zwei unterschiedlichen Zeitintervallen erfüllen (sowohl zu Woche 22, bestätigt in Woche 24, als auch zu Woche 24 bestätigt in Woche 26). Bei Betrachtung nur eines einzelnen Erhebungszeitintervalls (z. B. Woche 24, bestätigt in Woche 26) wäre die Responserate geringer. Da sich der Wundzustand bei Personen mit DEB ändern kann, kann die Betrachtung der Wunden über verschiedene Zeitintervalle jedoch nachvollzogen werden.

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

In der Studie GEM-3 wurde der allgemeine Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS für die Altersklasse ≥ 12 Jahre erhoben. Die Ergebnisse beziehen sich auf den ganzen Körper und können aufgrund des Split-Body-Designs nicht der Intervention/Kontrolle zugeordnet werden. Es wird ein hohes Verzerrungspotential angenommen.

Bei 8 (38,1 %) von 21 Personen der Altersklasse ≥ 12 Jahre zeigte sich zu Woche 26 eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands.

Eine Interpretation und Bewertung der Ergebnisse ist aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe nicht möglich. Der Effekt von B-VEC auf den allgemeinen Gesundheitszustand kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.6 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ legte der pU für die Studie GEM-3 Analysen des Skindex-29 zu den Domänen „Emotion“ und „Funktion“ für die Altersklasse ≥ 12 Jahre vor. Diese wurden aufgrund unklarer Validität für Personen zwischen 12 und 18 Jahren nur ergänzend dargestellt und nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

4.7 Sicherheit

Studie GEM-3

In der Studie beziehen sich die Auswertungen zur Sicherheit auf UE, die ab Verabreichung der Studienmedikation bis zum Sicherheits-Follow-up 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation aufgetreten sind. Ereignisse der Grunderkrankung sollten nicht als UE betrachtet werden, solange sie innerhalb der normalen täglichen Schwankungen oder des erwarteten Krankheitsverlaufs lagen. Eine signifikante Verschlechterung der Symptome sollte jedoch als UE erfasst werden.

Aufgrund des Split-Body-Designs ist die systemische Sicherheitsbewertung erschwert, da die Personen zeitgleich die Intervention und die Kontrolle erhalten. Da die Erkrankung mit komplizierten klinischen Manifestationen einhergeht und eine Vielzahl begleitender Behandlungen erfordert, ist es schwierig, zwischen Ereignissen der Grunderkrankung und UE aufgrund der Behandlung mit B-VEC zu unterscheiden [16]. Allerdings wird davon ausgegangen, dass B-VEC überwiegend

lokal wirkt [2,16]. Die beiden Primärwunden hätten daher als Vergleich der lokalen Sicherheit nach topischer Anwendung von B-VEC dienen können. Die genaue Lokalisation von UE im Zusammenhang mit Haut und Unterhautgewebe (z. B. Pruritus, Erythem und Hautausschlag) wurde in der Phase-III-Studie jedoch nicht erfasst. Durch die fehlende Erhebung des Orts von lokalen UE, können diese nicht der Intervention/Kontrolle zugeordnet werden, sodass eine vergleichende Auswertung der Sicherheit von Intervention und Kontrolle nicht möglich ist.

Die Sicherheitspopulation umfasst Daten von 31 Personen. Angaben zu Beobachtungszeiten liegen nicht vor, die mediane Behandlungszeit lag bei 25,1 Wochen (min; max: 5,7; 26,7). Zum vorliegenden Datenschnitt sind bei 18 Personen (58,1 %) UE aufgetreten. Von diesen wiesen 2 Personen (6,5 %) ein schweres UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) und 3 (9,7 %) ein SUE auf. Keine Person brach die Behandlung aufgrund von UE ab. UE jeglichen Schweregrads, die bei > 9,5 % der Personen auftraten, wurden in den SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ sowie „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ beobachtet. Alle SUE bzw. schweren UE auf Ebene der SOC und PT sind lediglich bei jeweils 1 Person beobachtet worden, was 3,2 % der Studienpopulation entspricht (< 5 %).

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

Studie B-VEC-EX-02

In der Studie beziehen sich die Auswertungen zur Sicherheit von B-VEC auf UE, die ab der Verabreichung der Studienmedikation in der Open-Label-Phase aufgetreten sind. Ereignisse der Grunderkrankung sollten nicht als UE gewertet werden, allerdings sollen neue Hautläsionen, die während der Studie aufgetreten sind, als UE erfasst werden. Diese Vorgaben stellen einen Widerspruch zur Wertung von Ereignissen der Grunderkrankung dar und es ist unklar, ob in den Studienzentren einheitlich vorgegangen wurde.

Roll-over-Personen

Die Sicherheitspopulation umfasst Daten von 24 Personen. Angaben zu Beobachtungszeiten liegen nicht vor, die mediane Behandlungszeit lag bei 91,7 Wochen (min; max: 0,1; 113,4). Zum vorliegenden Datenschnitt sind bei 17 Personen (70,8 %) UE aufgetreten. Von diesen wiesen 8 Personen (33,3 %) ein schweres UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) und 9 (37,5 %) ein SUE auf. Niemand brach die Behandlung aufgrund von UE ab. UE jeglichen Schweregrads, die bei > 9,5% der Personen auftraten, wurden in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ festgestellt. Der Schweregrad der UE wurde zwar auf SOC- und PT-Ebene bestimmt, allerdings wurden die beiden Populationen (Roll-over/therapienaiv) nur gemeinsam ausgewertet. Auswertungen getrennt nach Roll-over-Personen und therapienaiven Personen liegen nicht vor. Ein SUE wurde bei mindestens 5 % der Personen in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ dokumentiert.

Therapienaive Personen

Die Sicherheitspopulation umfasst Daten von 23 Personen. Angaben zu Beobachtungszeiten liegen nicht vor, die mediane Behandlungszeit lag bei 49,1 Wochen (min; max: 3; 94,9). Zum vorliegenden Datenschnitt waren bei 18 Personen (78,3 %) UE aufgetreten. Von diesen wiesen 2 Personen (8,7 %) ein schweres UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) auf und 5 (21,7 %) ein SUE. Niemand brach die

Behandlung aufgrund von UE ab. UE jeglichen Schweregrads, die bei > 9,5% der Personen auftraten, wurden in den SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ festgestellt. Der Schweregrad der UE wurde zwar auf SOC- und PT-Ebene bestimmt, allerdings wurden die beiden Populationen (Roll-over/therapienaiv) nur gemeinsam ausgewertet. Auswertungen getrennt nach Roll-over-Personen und therapienaiven Personen liegen nicht vor. Ein SUE wurde bei mindestens 5 % der Personen in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ dokumentiert.

Im EPAR wird B-VEC als gut verträglich beschrieben, mit wenigen UE, die sich hauptsächlich auf Hauterkrankungen (Juckreiz, Erytheme und Hautausschlag), Schüttelfrost, Husten und Rhinorrhoe beschränkten.

Aufgrund der fehlenden Vergleichsgruppe ist eine Interpretation und Bewertung des Effekts von B-VEC bezüglich der Sicherheit in beiden Studien (GEM-3 und B-VEC-EX-02) nicht möglich. Das Verzerrungspotential wird als hoch eingestuft.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Beremagen geperpavec (B-VEC) ist zugelassen zur Wundbehandlung bei Patientinnen und Patienten ab der Geburt mit dystropher Epidermolysis bullosa (DEB) mit Mutation(en) im Gen für die Alpha-1-Kette von Kollagen Typ VII (COL7A1). Die Nutzenbewertung von B-VEC basiert auf der zulassungsbegründenden Studie GEM-3 sowie auf der Studie B-VEC-EX-02.

Studie GEM-3 ist eine multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit intraindividuellem Randomisierung. Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von B-VEC in Kombination mit der Standardbehandlung im Vergleich zu Placebo in Kombination mit der Standardbehandlung bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit DEB. Pro Person wurden jeweils 2 vergleichbare Wunden als Primärwunden randomisiert und verblindet der Interventions- bzw. Kontrollgruppe zugeteilt, sodass sich die Studienteilnehmenden gleichzeitig in der Interventions- und der Kontrollgruppe befanden.

Studie B-VEC-EX-02 ist eine multizentrische, unkontrollierte OLE-Studie, in die sowohl Roll-over-Personen der Studie GEM-3 aufgenommen wurden als auch therapienaive Personen mit DEB. Ziel der Studie war auf der einen Seite, ehemaligen Patientinnen und Patienten der Studie GEM-3 eine Weiterbehandlung zu ermöglichen und Langzeitdaten zur Sicherheit zu erheben, und auf der anderen Seite therapienaiven Personen den Wirkstoff zur Verfügung zu stellen.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studien werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter B-VEC ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zu der Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 20: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien GEM-3 (Datenschnitt: 29.10.2021) und B-VEC-EX-02 (Datenschnitt: 31.07.2023)

Darstellung der Ergebnisse	B-VEC		Placebo		B-VEC / Placebo		Wirkstoff vs. Komparator	Effekt
	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ²⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	
Mortalität								
Todesfälle								
Studie GEM-3					31	0 (0) ²⁾		
Studie B-VEC-EX-02, Roll-over-P. aus GEM-3	24	0 (0)						
Studie B-VEC-EX-02, therapienaive P.	23	0 (0)						
Morbidität								
Vollständiger Wundverschluss zu Monat 6								
Studie GEM-3	31	20,9 (67,4) ³⁾	31	6,7 (21,6)			3,23 [1,42; 7,33]; 0,002 ⁴⁾	↑
Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS								
Studie GEM-3					21 ⁵⁾	8 (38,1) ²⁾⁶⁾		
Sicherheit⁷⁾								
Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)⁸⁾								
Studie GEM-3					31	2 (6,5) ²⁾		
Studie B-VEC-EX-02, Roll-over-P. aus GEM-3	24	8 (33,3)						
Studie B-VEC-EX-02, therapienaive P.	23	2 (8,7)						
SUE								
Studie GEM-3					31	3 (9,7) ²⁾		
Studie B-VEC-EX-02, Roll-over-P. aus GEM-3	24	9 (37,5)						
Studie B-VEC-EX-02, therapienaive P.	23	5 (21,7)						

Darstellung der Ergebnisse	B-VEC		Placebo		B-VEC / Placebo		Wirkstoff vs. Komparator	Effekt
	<i>N</i> ¹⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N</i> ¹⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N</i> ¹⁾	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>	
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte								
Studie GEM-3					31	0 (0) ²⁾		
Studie B-VEC-EX-02, Roll-over-P. aus GEM-3	24	0 (0)						
Studie B-VEC-EX-02, therapienaive P.	23	0 (0)						

¹⁾ Anzahl entspricht denjenigen Personen, die für die Berechnung der jeweiligen Maßzahlen herangezogen wurden.

²⁾ Das Ergebnis bezieht sich auf den Gesamtzustand einer Person und kann aufgrund des Split-Body-Designs nicht der Intervention/Kontrolle zugeordnet werden. Eine vergleichende Auswertung ist bei diesen Endpunkten nicht möglich.

³⁾ Fehlende Werte wurden unter der Annahme imputiert, dass sie zufällig fehlen; die Ersetzung erfolgte über multiple Imputation mit 10 Wiederholungen. Deshalb ist die Anzahl der Responder nicht mehr eine natürliche Zahl.

⁴⁾ RR wurden post hoc berechnet, statistische Outputs liegen nicht vor. In Modul 4 berichtet der pU, dass RR und KI für gepaarte Daten angepasst wurden. Es bleibt unklar, inwiefern die Berechnung des 95%-KI bei geringen Fallzahlen adäquat ist. Die Berechnung des p-Werts mittels exaktem McNemar-Test wird als adäquat angesehen.

⁵⁾ ITT-Population, Altersklasse ≥ 12 Jahre.

⁶⁾ Ereignis ist definiert als Verbesserung um ≥ 15 Punkte ($\cong$ Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite). Personen mit fehlenden Werten werden als Non-Responder gewertet.

⁷⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

⁸⁾ Im Protokoll von beiden Studien wurden nur 4 Kategorien beschrieben; Kategorie 5 (Tod) wurde nicht aufgeführt.

Abkürzungen: B-VEC: Beremagen geperpavec; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; P.: Personen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ.** Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol* 1997;133(11):1433-40.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Vyjuvek (Beremagene Geperpavec): EMEA/H/C/006330/0000 [online]. 27.02.2025. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 19.08.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyjuvek-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. **Gabes M, Tischer C, Apfelbacher C, quality of life working group of the Harmonising Outcome Measures for Eczema i.** Measurement properties of quality-of-life outcome measures for children and adults with eczema: an updated systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(1):66-77.
4. **Hirji KF, Fagerland MW.** Calculating unreported confidence intervals for paired data. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:66.
5. **Huguet A, Stinson JN, McGrath PJ.** Measurement of self-reported pain intensity in children and adolescents. *J Psychosom Res* 2010;68(4):329-36.
6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung; A24-61; Finaler Rapid Report [online]. Köln (GER): IQWiG; 2025. [Zugriff: 28.10.2025]. (IQWiG-Berichte). URL: https://www.iqwig.de/download/a24-61_klinische-studien-im-therapiegebiet-wundbehandlung_finaler-rapid-report_v1-0.pdf.
7. **Krystal Biotech.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Beremagen Geperpavec (Vyjuvek), Dystrophie Epidermolysis bullosa; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 14.08.2025.
8. **Krystal Biotech.** Open label treatment of Beremagene Geperpavec (B-VEC) B-VEC-EX-02; clinical study report [unveröffentlicht]. 18.10.2023.
9. **Krystal Biotech.** A phase 3 efficacy and safety study of Beremagene Geperpavec (B-VEC, previously KB103) for the treatment of dystrophic epidermolysis bullosa (DEB) B-VEC-03; clinical study report [unveröffentlicht]. 06.10.2022.
10. **Krystal Biotech Germany.** Vyjuvek 5 × 10⁹ Plaque-bildende Einheiten/ml Suspension und Gel zur Herstellung eines Gels [online]. 04.2025. Frankfurt/Main. [Zugriff: 20.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. **Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, Merkel S, Tait AR.** The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth* 2006;16(3):258-65.
12. **Pedersen LK, Rahbek O, Nikolajsen L, Moller-Madsen B.** The revised FLACC score: reliability and validation for pain assessment in children with cerebral palsy. *Scand J Pain* 2015;9(1):57-61.
13. **Sierra-Nunez D, Bosch-Alcaraz A, Ordonez MAF, Mercedes Nebra Munoz M, Merino AG, Lucena EG, et al.** Pain assessment in patients with cognitive dysfunction: adaptation and validation of the r-FLACC scale. *An Pediatr (Engl Ed)* 2025;103(1):503898.

14. **Smidt AC, Lai JS, Cella D, Patel S, Mancini AJ, Chamlin SL.** Development and validation of Skindex-Teen, a quality-of-life instrument for adolescents with skin disease. Arch Dermatol 2010;146(8):865-9.
15. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Guidance for industry chronic cutaneous ulcer and burn wounds — developing products for treatment [online]. Silver Spring (USA): FDA; 2006. [Zugriff: 28.10.2025]. URL: <https://www.fda.gov/media/71278/download>.
16. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Vyjuvek (Beremagene Geperpavec): 125774/0; BLA clinical review memorandum [online]. 15.09.2025. Silver Spring (USA): FDA; 19.05.2023. [Zugriff: 28.10.2025]. URL: <https://www.fda.gov/media/169435/download?attachment>.
17. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Vyjuvek (Beremagene Geperpavec): STN 125774; statistical review [online]. 05.01.2023. Silver Spring (USA): FDA. [Zugriff: 19.08.2025].

Anhang

Tabelle 21: Dosis nach Wundfläche gemäß Fachinformation

Wundfläche (cm ²)	Dosis (PFU) ¹⁾	Volumen (ml)
< 20	< 4×10^8	< 0,2
20 bis < 40	4×10^8 bis < 8×10^8	0,2 bis < 0,4
40 bis < 60	8×10^8 bis < $1,2 \times 10^9$	0,4 bis < 0,6
60 bis < 200	$1,2 \times 10^9$ bis < 4×10^9	0,6 bis < 2

¹⁾ Die Höchstdosis bei Kindern unter 3 Jahren beträgt 1 ml (2×10^9 PFU).

Abkürzungen: PFU: Plaque-bildende Einheit.

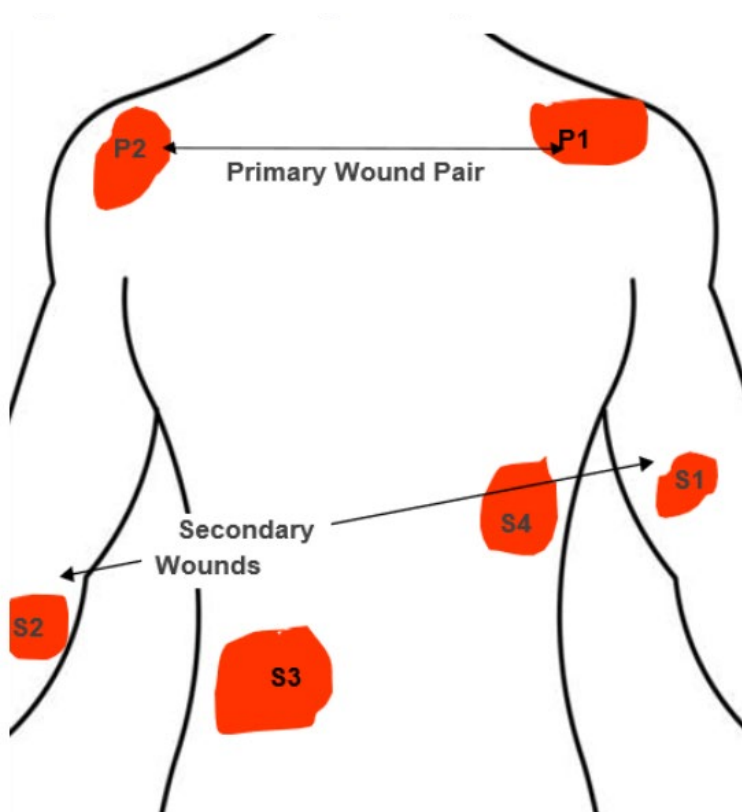


Abbildung 1: Beispiel für Auswahl, Paarbildung und Kennzeichnung von Wunden [9]

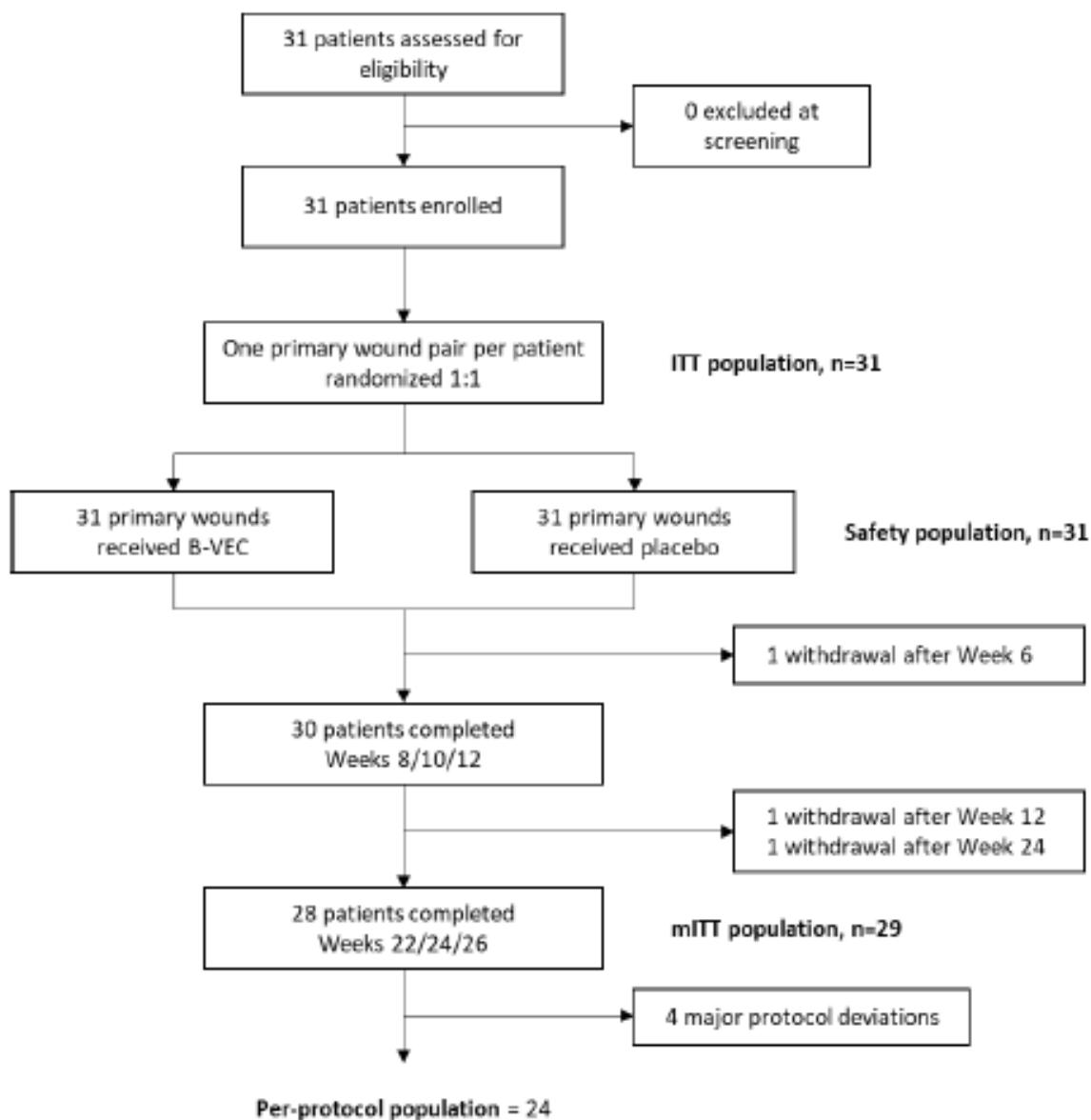


Abbildung 2: Flussdiagramm zur Studie GEM-3 [9]