



## OPS 2026

# Änderungsvorschlag für den OPS 2026

Dieses Formular ist urheberrechtlich geschützt und darf nur zur Einreichung eines Vorschlags heruntergeladen und genutzt werden. Eine Veröffentlichung z. B. auf Webseiten, in Internetforen oder vergleichbaren Medien ist nicht gestattet.

## Bearbeitungshinweise

1. Bitte füllen Sie für inhaltlich nicht zusammenhängende Vorschläge jeweils ein eigenes Formular aus.
2. Füllen Sie dieses Formular elektronisch aus. Die Formulare Daten werden elektronisch weiterverarbeitet, so dass nur **strukturell unveränderte digitale** Kopien im DOCX-Format angenommen werden.
3. Vergeben Sie einen Dateinamen gemäß unten stehendem Beispiel; verwenden Sie Kleinschrift ohne Umlaute und ß, ohne Leer- oder Sonderzeichen und ohne Unterstrich:  
*ops2026-kurzbezeichnungdesinhalts.docx*; *kurzbezeichnungdesinhalts* sollte nicht länger als 25 Zeichen sein.  
**Beispiel: ops2026-komplexxkodefruehreha.docx**
4. Senden Sie Ihren Vorschlag ggf. zusammen mit Stellungnahmen der Fachverbände unter einem prägnanten Betreff als E-Mail-Anhang bis zum **28. Februar 2025** an [vorschlagsverfahren@bfarm.de](mailto:vorschlagsverfahren@bfarm.de).
5. Der fristgerechte Eingang wird Ihnen per E-Mail bestätigt. Heben Sie diese **Eingangsbestätigung** bitte als Nachweis auf. Sollten Sie keine Eingangsbestätigung erhalten, wenden Sie sich umgehend an das Helpdesk Klassifikationen (0228 99307-4945, [klassi@bfarm.de](mailto:klassi@bfarm.de)).

## Hinweise zum Vorschlagsverfahren

Das Vorschlagsverfahren wird gemäß Verfahrensordnung für die Festlegung von ICD-10-GM und OPS gemäß § 295 Absatz 1 Satz 9 und § 301 Absatz 2 Satz 7 SGB V durchgeführt.

Bitte berücksichtigen Sie bei der Erarbeitung eines OPS-Vorschlags die "Gesichtspunkte für zukünftige Revisionen des OPS" in der aktuellen Fassung:

[www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) – Kodiersysteme – Klassifikationen – OPS, ICHI – OPS – Vorschlagsverfahren – ...

Änderungsvorschläge sollen **primär durch die inhaltlich zuständigen Fachverbände** eingebracht werden. Dies dient der fachlichen Beurteilung und Bündelung der Vorschläge, erleichtert die Identifikation relevanter Vorschläge und trägt so zur Beschleunigung der Bearbeitung bei.

Einzelpersonen und auch einreichende Fachverbände werden gebeten (§ 3 Absatz 3 Verfahrensordnung), ihre Vorschläge **vorab mit allen bzw. allen weiteren für den Vorschlag relevanten Fachverbänden** (Fachgesellschaften [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de), Verbände des Gesundheitswesens) abzustimmen und mit den schriftlichen Stellungnahmen dieser Fachverbände einzureichen. Für Vorschläge, die nicht mit den inhaltlich zuständigen Fachverbänden abgestimmt sind, leitet das BfArM diesen Abstimmungsprozess ein. Kann die Abstimmung nicht während des laufenden Vorschlagsverfahrens abgeschlossen werden, so kann der Vorschlag nicht umgesetzt werden.

Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.

**Wir weisen ausdrücklich darauf hin**, dass Vorschläge nur im eigenen Namen oder mit ausdrücklicher Einwilligung der unter 1. genannten verantwortlichen Person eingereicht werden dürfen. Das BfArM führt vor der Veröffentlichung keine inhaltliche Überprüfung der eingereichten Vorschläge durch. Für die Inhalte sind ausschließlich die Einreichenden verantwortlich. Bei Fragen oder Unstimmigkeiten bitten wir, sich direkt an die jeweiligen im Vorschlagsformular genannten Ansprechpersonen zu wenden.

## Einräumung der Nutzungsrechte und Erklärung zum Datenschutz

**Mit Einsendung des Vorschlags räumen Sie dem BfArM das Nutzungsrecht an dem eingereichten Vorschlag ein.** Datenschutzrechtliche Hinweise zur Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten und zu Ihren Rechten finden Sie auf unseren Internetseiten unter [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) - Datenschutzerklärung.



## OPS 2026

Wir bitten Sie, die Einräumung der Nutzungsrechte und die gemäß Datenschutzgesetzgebung erforderliche Einwilligung zur Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten zu bestätigen.

Pflichtangaben sind mit einem \* markiert.

### 1. Verantwortlich für den Inhalt des Vorschlags

Kontaktdaten	Angaben der verantwortlichen Person
Organisation *	Privatinstitut für Klinikmanagement (PKM) GmbH
Offizielles Kürzel der Organisation (sofern vorhanden)	PKM
Internetadresse der Organisation (sofern vorhanden)	www.pk-management.de
Anrede (inkl. Titel) *	Herr
Name *	Lindner
Vorname *	Dominik
Straße *	Beethovenstraße 5-13
PLZ *	50674
Ort *	Köln
E-Mail *	d.lindner@pk-management.de
Telefon *	+49 (0) 221 / 204 279 71

### Einräumung der Nutzungsrechte



\* Ich als Verantwortliche oder Verantwortlicher für diesen Vorschlag versichere, dass ich berechtigt bin, dem BfArM die nachfolgend beschriebenen Nutzungsrechte an dem Vorschlag einzuräumen. Mit Einsendung des Vorschlags wird die folgende Erklärung akzeptiert:

„Gegenstand der Nutzungsrechteübertragung ist das Recht zur Bearbeitung und Veröffentlichung des Vorschlags im Rahmen der Weiterentwicklung des OPS komplett oder in Teilen und damit Zugänglichmachung einer breiten Öffentlichkeit. Dies schließt sprachliche und inhaltliche Veränderungen ein. Dem BfArM werden jeweils gesonderte, räumlich unbeschränkte und nicht ausschließliche Nutzungsrechte an dem Vorschlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfristen eingeräumt. Die Einräumung der Nutzungsrechte erfolgt unentgeltlich.“

### Einwilligung zur Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten



\* Ich willige als Verantwortliche oder Verantwortlicher für diesen Vorschlag darin ein, dass der Vorschlag einschließlich meiner unter Punkt 1 genannten personenbezogenen Daten zum Zweck der Vorschlagsbearbeitung verarbeitet und ggf. an Dritte übermittelt wird, die an der Bearbeitung des Vorschlags beteiligt sind (z. B. Vertretende der Selbstverwaltung und der Fachverbände sowie der Organisationen oder Institutionen, die durch gesetzliche Regelungen mit der Qualitätssicherung im ambulanten und stationären Bereich beauftragt sind, Mitglieder der Arbeitsgruppe ICD und der Arbeitsgruppe OPS sowie ggf. weitere Expertinnen und Experten). Ich kann meine Einwilligung mit Wirkung für die Zukunft jederzeit widerrufen. Durch den Widerruf der Einwilligung wird die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitungen nicht berührt.



Ich willige als Verantwortliche oder Verantwortlicher für diesen Vorschlag darin ein, dass der Vorschlag **einschließlich** meiner unter Punkt 1 genannten personenbezogenen Daten auf den Internetseiten des BfArM veröffentlicht wird. Ich kann meine Einwilligung mit Wirkung für die Zukunft jederzeit widerrufen. Durch den Widerruf der Einwilligung wird die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitungen nicht berührt. Der Widerruf kann über das Funktionspostfach [klassi@bfarm.de](mailto:klassi@bfarm.de) erfolgen. Sollten Sie darin nicht einwilligen, wird Ihr Vorschlag ab Seite 4 veröffentlicht.



## OPS 2026

### 2. Ansprechpartnerin oder Ansprechpartner (wenn nicht mit 1. identisch)

Kontaktdaten	Angaben der Ansprechpartnerin oder des Ansprechpartners
Organisation *	
Offizielles Kürzel der Organisation (sofern vorhanden)	
Internetadresse der Organisation (sofern vorhanden)	
Anrede (inkl. Titel) *	
Name *	
Vorname *	
Straße *	
PLZ *	
Ort *	
E-Mail *	
Telefon *	

### Einwilligung zur Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten

- ☐ \* Ich willige als Ansprechpartnerin oder Ansprechpartner für diesen Vorschlag darin ein, dass der Vorschlag einschließlich meiner unter Punkt 2 genannten personenbezogenen Daten zum Zweck der Vorschlagsbearbeitung verarbeitet und ggf. an Dritte übermittelt wird, die an der Bearbeitung des Vorschlags beteiligt sind (z. B. Vertretende der Selbstverwaltung und der Fachverbände sowie der Organisationen oder Institutionen, die durch gesetzliche Regelungen mit der Qualitätssicherung im ambulanten und stationären Bereich beauftragt sind, Mitglieder der Arbeitsgruppe ICD und der Arbeitsgruppe OPS sowie ggf. weitere Expertinnen und Experten). Ich kann meine Einwilligung mit Wirkung für die Zukunft jederzeit widerrufen. Durch den Widerruf der Einwilligung wird die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitungen nicht berührt.
- ☐ Ich willige als Ansprechpartnerin oder Ansprechpartner für diesen Vorschlag darin ein, dass der Vorschlag **einschließlich** meiner unter Punkt 2 genannten personenbezogenen Daten auf den Internetseiten des BfArM veröffentlicht wird. Ich kann meine Einwilligung mit Wirkung für die Zukunft jederzeit widerrufen. Durch den Widerruf der Einwilligung wird die Rechtmäßigkeit der aufgrund der Einwilligung bis zum Widerruf erfolgten Verarbeitungen nicht berührt.  
Sollten Sie darin nicht einwilligen, wird der Vorschlag ab Seite 4 veröffentlicht.



## OPS 2026

**Bitte beachten Sie:** Wenn Sie einwilligen, dass die Seiten 2 und 3 mitveröffentlicht werden, setzen Sie bitte das entsprechende Häkchen auf Seite 2 bzw. Seite 3. Sollten Sie darin nicht einwilligen, wird der Vorschlag ab Seite 4, also ab hier, veröffentlicht.

### 3. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlags (maximal 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) \*

#### Kurzbeschreibung

Etablierung eines OPS-Codes für die topische Anwendung von Beremagen geperpavec

### 4. Mitwirkung der Fachverbände \*

(eventuelle Stellungnahme(n) bitte als gesonderte Datei(en) mit dem Vorschlag einreichen, s. a. **Hinweise** am Anfang des Formulars. Bitte nur **eine** der beiden nachfolgenden Checkboxen anhängen.)

- ☒ Es liegen keine schriftlichen Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der Fachverbände vor.
- ☐ Dem BfArM werden zusammen mit dem Vorschlag schriftliche Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der folgenden Fachverbände übersendet.

Bitte entsprechende Fachverbände auflisten:

#### Fachverbände mit schriftlicher Unterstützung

### 5. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines oder mehrerer Medizinprodukte charakterisiert ist oder bei dem für die Durchführung der Prozedur ein Medizinprodukt benötigt bzw. eingesetzt wird \*

- ☒ Nein
- ☐ Ja

- a. Name des Medizinproduktes und des Herstellers (ggf. mehrere. Falls Ihnen ähnliche Produkte bekannt sind, führen Sie diese bitte auch auf.)

#### Medizinprodukt

--

- b. Datum der letzten CE-Zertifizierung. Es wird darum gebeten, die CE-Zertifizierung zusammen mit dem Vorschlag zu übersenden oder nachzureichen

#### CE-Zertifizierung

--



## OPS 2026

- c. Zweckbestimmung laut Gebrauchsanweisung. Es wird darum gebeten, die Gebrauchsanweisung zusammen mit dem Vorschlag zu übersenden oder nachzureichen

### Zweckbestimmung

6. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines oder mehrerer Arzneimittel charakterisiert ist oder bei dem für die Durchführung der Prozedur ein Arzneimittel benötigt bzw. eingesetzt wird \*

☐ Nein

☒ Ja

- a. Name des Arzneimittels und des Herstellers (ggf. mehrere. Falls Ihnen ähnliche Produkte bekannt sind, führen Sie diese bitte auch auf.)

### Arzneimittel

VYJUVEK® (geplanter Handelsname Europa), Krystal Biotech, Inc.

- b. Datum der letzten Arzneimittelzulassung, Name der erteilenden Institution und Anwendungsgebiet laut Fachinformation. Es wird darum gebeten, die Fachinformation zusammen mit dem Vorschlag zu übersenden oder nachzureichen

### Arzneimittelzulassung

Im Mai 2023 wurde das Gentherapeutikum Beremagen geperpavec (B-VEC, Vyjuvek®) zur topischen Behandlung von Wunden bei Patienten mit Dystropher Epidermolysis bullosa (DEB) mit Mutationen im COL7A1-Gen (kodiert für Kollagen VII) durch die FDA zugelassen.

Am 27.02.2025 wurde B-VEC von dem CHMP zur Zulassung empfohlen und wird nach der erwarteten Zulassung durch die Europäische Kommission für Patienten ab Geburt (bzw. ab Diagnosestellung) in Deutschland verfügbar sein.

Quellen:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/first-topical-gene-therapy-treatment-dystrophic-epidermolysis-bullosa> (abgerufen am 28.02.2025)

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyjuvek> (abgerufen am 28.02.2025)



## OPS 2026

### 7. Inhaltliche Beschreibung der klassifikatorischen Änderungen \*

(ggf. inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Klassentitel, Inklusiva, Exklusiva, Hinweise und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuuzuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

#### Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags

Im April oder Mai 2025 wird B-VEC voraussichtlich in Deutschland zur topischen Behandlung von Wunden bei Patienten mit Dystropher Epidermolysis bullosa (DEB) mit Mutationen im COL7A1-Gen (kodiert für Kollagen VII) ab Geburt (bzw. ab Diagnosestellung) zugelassen.

Für die topische Behandlung von Wunden bei DEB-Patienten soll die Aufnahme eines neuen OPS-Codes in der Kategorie 6-00 Applikation von Medikamenten in der Unterkategorie 6-00n Applikation von Medikamenten, Liste 21 etabliert werden. Dieser neu vorgeschlagene OPS-Code soll neu in den OPS-Katalog eingeführt werden, um entsprechende Leistungen in der klinischen Versorgung kodier- und abbildbar zu machen.

Vorschlag:

6-00 Applikation von Medikamenten

6-00n Applikation von Medikamenten, Liste 21

6-00n.1 Beremagen geperpavec, transdermal

6-00n.10 0,2 ml bis unter 0,4 ml

6-00n.11 0,4 ml bis unter 0,6 ml

6-00n.12 0,6 ml bis unter 0,8 ml

6-00n.13 0,8 ml bis unter 1,0 ml

6-00n.14 1,0 ml bis unter 1,2 ml

6-00n.15 1,2 ml bis unter 1,4 ml

6-00n.16 1,4 ml bis unter 1,6 ml

6-00n.17 1,6 ml bis unter 1,8 ml

6-00n.18 1,8 ml bis unter 2,0 ml

6-00n.19 2,0 ml bis unter 2,2 ml

6-00n.1a 2,2 ml bis unter 2,4 ml

6-00n.1b 2,4 ml bis unter 2,6 ml

6-00n.1c 2,6 ml bis unter 2,8 ml

6-00n.1d 2,8 ml bis unter 3,0 ml

6-00n.1e 3,0 ml bis unter 3,2 ml

6-00n.1f 3,2 ml bis unter 3,4 ml

6-00n.1g 3,4 ml bis unter 3,6 ml

6-00n.1h 3,6 ml bis unter 3,8 ml

6-00n.1j 3,8 ml bis unter 4,0 ml

6-00n.1k 4,0 ml oder mehr



## OPS 2026

### Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags

Anmerkung zur Anwendung an das BfArM:

B-VEC wird einmal wöchentlich in kleinen Tropfen in einem gitterartigen Muster im Abstand von 1cm x 1cm kutan auf die Wunde(n) aufgetragen.

## 8. Problembeschreibung und weitere Angaben

### a. Problembeschreibung (Begründung) \*

#### Problembeschreibung

##### Beschreibung

Unter dem Begriff Epidermolysis bullosa (EB) sind eine heterogene Gruppe schwerwiegender erblicher Hauterkrankungen zusammengefasst, die durch extreme Fragilität der Haut und Schleimhäute, Blasenbildung sowie Vernarbung charakterisiert sind [2-6]. Je nach Ausprägung der Erkrankung, Art bzw. Ort der Ablösung der Epidermis, zusätzlich betroffener weiterer Organsysteme und zugrundeliegendem Gendefekt werden unterschiedliche Typen der EB unterschieden [7].

Die dystrophe Epidermolysis bullosa (DEB) entsteht aufgrund von Mutationen im COL7A1-Gen, welches für Typ VII-Kollagen (COL7) kodiert [8, 9].

COL7 bildet Ankerfibrillen zwischen der epidermalen Basalmembran und der darunterliegenden dermalen Bindehaut [2]. Diese Ankerfibrillen halten die Epidermis und Dermis zusammen und sind für die Aufrechterhaltung der Hautintegrität essenziell.

Die eingeschränkte oder gestörte Bildung von COL7 führt bei DEB-Patienten dazu, dass sich Hautschichten unterhalb der Basalmembran ablösen. Blasenbildungen, Hautläsionen und Wunden können schon bei geringsten mechanischen Belastungen, z. B. im Rahmen alltäglicher Berührungen und Bewegungen entstehen [10, 11].

Langfristig können große Hautareale betroffen sein mit chronischen, schmerzhaften Wunden, die zusätzlich schlecht verheilen. Aufgrund der Blasenbildung unterhalb der Basalmembran erfolgt die Wundheilung bei Patienten mit DEB in der Regel unter Bildung von Milien und Narben [7, 8].

Die Abheilung der Wunden mit Narbenbildung kann zu Kontrakturen der Finger, Pseudosyndaktylie und Verstümmelung der Extremitäten führen. Ab dem frühen Erwachsenenalter haben die Patienten ein hohes Risiko für die Ausbildung von Plattenepithelkarzinomen, eine häufige Todesursache bei Patienten mit DEB [2, 8]. Zusätzlich sind bei Patienten mit DEB typischerweise auch Schleimhäute betroffen, vor allem Mundschleimhaut und Speiseröhre.

Beremagen geperpavec (B-VEC) ist ein auf HSV-1 basierender Gentherapievektor, der gentechnisch so verändert wurde, dass er nicht replikationsfähig ist und das humane Typ-VII-Kollagen (COL7)-Protein unter der Kontrolle des humanen Cytomegalovirus (hCMV)-Promotors exprimiert. B-VEC ist eine sterile Suspension einer Gentherapie basierend auf einem viralen Vektor, die mit sterilem Trärgel gemischt und topisch auf Wunden aufgetragen wird. Das Gel wird vorsichtig auf die Wunde getropft, so dass die Haut durch die Applikation keinen zusätzlichen Scherkräften ausgesetzt wird. B-VEC befähigt Keratinozyten und



### Problembeschreibung

Fibroblasten nach Transduktion funktionales Kollagen VII zu bilden, so dass es zu einer nachhaltigen Wundheilung und Wiederherstellung der Hautintegrität kommt.

Die Behandlung mit B-VEC korrigiert somit den Gendefekt, der bei Patienten mit rezessiver dystropher Epidermolysis bullosa (RDEB) und dominanter dystropher Epidermolysis bullosa (DDEB) vorliegt und stellt damit den ersten kausalen Therapieansatz bei Patienten mit DEB dar.[11]

### Dosierung

Die in der erwarteten Zulassung empfohlene Dosis von B-VEC richtet sich nach dem Alter.

Empfohlene maximale wöchentliche Gesamtdosis nach Altersgruppen:

- Geburt bis 3 Jahre: Maximale Wochendosis 1 ml ( $2 \times 10^9$  PFU)
- Größer 3 Jahre: Maximale Wochendosis: 2 ml ( $4 \times 10^9$  PFU)

B-VEC wird einmal wöchentlich in kleinen Tropfen in einem gitterartigen Muster im Abstand von 1cm x 1cm kutan auf die Wunde(n) aufgetragen.

Dosis nach Wundfläche:

- Wundfläche (cm<sup>2</sup>) < 20:  $4 \times 10^8$  (400 Millionen PFU): Volumen (ml): 0.2
- Wundfläche (cm<sup>2</sup>) 20 bis <40:  $4 \times 10^8$  bis  $8 \times 10^8$  (400 bis 800 Millionen PFU): Volumen (ml): 0.2 bis 0.4
- Wundfläche (cm<sup>2</sup>) 40 bis 60:  $8 \times 10^8$  bis  $1,2 \times 10^9$  (800 Millionen bis 1,2 Milliarden PFU): Volumen (ml): 0.4 bis 0.6
- Wundfläche (cm<sup>2</sup>) 60 bis <200:  $1,2 \times 10^9$  bis  $4 \times 10^9$  (1,2 bis 4 Milliarden PFU): Volumen (ml): 0.6 bis 2.0

B-VEC sollte auf Wunden angewendet werden, bis diese geschlossen sind, bevor neue Wunden zur Behandlung ausgewählt werden. Wöchentliche Behandlungen von zuvor behandelten Wunden sollten Vorrang haben, wenn sie wieder aufbrechen. Es ist möglicherweise nicht möglich, B-VEC bei jedem Behandlungsbesuch auf alle Wunden aufzutragen. Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte B-VEC so schnell wie möglich nachgeholt werden, und die wöchentliche Anwendung sollte danach wieder aufgenommen werden.

Wenn keine Wunden vorhanden sind, sollte kein Produkt verabreicht werden.

1. Krystal Biotech (2023): VYJUVEK FDA Prescription Information. Stand:

07. 08.2023 [ URL: <https://www.fda.gov/media/168350/download?attachment> ].

2. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, et al. (2020): Epidermolysis bullosa. Nat Rev Dis Primers; 6(1):78.

3. Marinkovich MP, Tang JY (2019): Gene Therapy for Epidermolysis Bullosa. J Invest Dermatol; 139(6):1221-6.

4. Prodinge C, Reichelt J, Bauer JW, Laimer M (2019): Epidermolysis bullosa: Advances in research and treatment. Exp Dermatol; 28(10):1176-89.

5. Tang JY, Marinkovich MP, Lucas E, Gorell E, Chiou A, Lu Y, et al. (2021): A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis; 16(1):175.



## OPS 2026

## Problembeschreibung

6. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, Ciasulli A, Buisson C, Hadj-Rabia S, et al. (2014): Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*; 9:76.
7. Has C, Liu L, Bolling MC, Charlesworth AV, El Hachem M, Escámez MJ, et al. (2020): Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*; 182(3):574-92.
8. Varki R, Sadowski S, Uitto J, Pfendner E (2007): Epidermolysis bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes. *J Med Genet*; 44(3):181-92.
9. Goldschneider KR, Good J, Harrop E, Liossi C, Lynch-Jordan A, Martinez AE, et al. (2014): Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC Med*; 12:178.
10. Payne AS (2022): Topical Gene Therapy for Epidermolysis Bullosa. *N Engl J Med*; 387(24):2281-4.
11. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, Agostini B, Chen H, Feeney G, et al. (2022): Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *N Engl J Med*; 387(24):2211-9.

## Behandlungsalternativen

Im Anwendungsgebiet „Dystrophe Epidermolysis bullosa“ sind neben B-VEC grundsätzlich auch die Glukokortikoide Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon, sowie Birkenrindenextrakt zugelassen.

## 1. Glukokortikoide

Bei den zur Behandlung der Epidermolysis bullosa zugelassenen Glukokortikoid-Präparaten mit den Wirkstoffen Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon handelt es sich ausnahmslos um systemisch angewendete Glukokortikoide (Tabletten bzw. Injektions-/Infusionslösung). Die zugehörigen Fachinformationen spezifizieren nicht die genaue Anwendung, es liegen auch keine Informationen zur Evidenz in diesem Anwendungsgebiet vor. Gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation sind die Präparate zugelassen bei „Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glukokortikoiden behandelt werden können“ [1-3]. Hereditäre Epidermolysis bullosa (EB) ist folgend als eine der möglichen Erkrankungen aufgeführt, bei denen dies der Fall sein kann, die tatsächliche Therapiesituation bleibt jedoch unklar. Gerade vor dem Hintergrund, dass topische Glukokortikoide gar nicht zur Behandlung der Hautschädigung bei EB zugelassen sind, bleibt die „nicht ausreichende“ Behandlung mit diesen undefiniert. Unter Berücksichtigung der besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sowie möglicher Nebenwirkungen einer systemischen Glukokortikoid-Therapie, darunter verzögerte Wundheilung, Infektionen, Hautatrophie und Wachstumsverzögerung bei Kindern, ist eine grundsätzliche Anwendung bei Patienten mit dystropher Epidermolysis bullosa nicht sinnvoll.

Aus den oben genannten Gründen wird eine Anwendung von Glukokortikoiden in der therapeutischen Praxis vermieden und größtenteils bei hypergranulierenden Wunden angewendet [4], dies entspricht auch der Empfehlung in der Literatur [5]. Gemäß Leitlinie können topische Glukokortikoide bei Patienten mit akutem starkem Juckreiz kurzfristig angewendet werden [6]. Systemische Glukokortikoide werden in den Leitlinien zur Notfalltherapie u. a. zur Behandlung akuter Ösophagusstenosen empfohlen [7]. Auch bei Ödemen der ösophagealen Schleimhaut kann eine zeitlich beschränkte Behandlung mit Glukokortikoiden sinnvoll sein [5].

## 2. Birkenrindenextrakt

Seit dem 21.06.2022 ist in der Europäischen Union Birkenrindenextrakt zur „Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa bei Patienten ab 6 Monaten“ zugelassen [8]. Der Birkenrindenextrakt wird als Gel auf die Haut aufgetragen und enthält als wirksame Komponenten Tetraterpene, wie Betulin, Betulinsäure, Erythrdiol, Lupeol und Oleanolsäure, die die Wundheilung fördern sollen. Im Gegensatz zu anderen unspezifischen, supportiven

**Problembeschreibung**

Maßnahmen zur Unterstützung der Wundheilung ist Birkenrindenextrakt explizit für die Behandlung von Patienten mit EB (junktionale oder dystrophe Epidermolysis bullosa) zugelassen. Trotz der Zulassung für eine definierte Patientengruppe ist der Wirkmechanismus von Birkenextrakt unspezifisch. Der Birkenextrakt kann allgemein die Heilung von Wunden fördern, ermöglicht aber keine Verbesserung des grundsätzlichen Krankheitsbildes. Birkenrindenextrakt stellt somit eine Ergänzung des Spektrums vorhandener supportiver Behandlungsmaßnahmen dar und kann im Behandlungsalltag unter Umständen patientenindividuell eingesetzt werden.

**3. Sonstige Arzneimittel**

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

**Nicht-medikamentöse Maßnahmen**

Nicht-medikamentöse Maßnahmen werden im multimodalen Behandlungskonzept von Patienten mit Epidermolysis bullosa weit eingesetzt. Zu den nicht-medikamentösen Maßnahmen gehören unter anderem:

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

Die eingesetzten nicht-medikamentösen Maßnahmen sind Teil der individuell nach den entsprechenden Symptomen der einzelnen Patienten angepassten Behandlung. Eine nicht-medikamentöse Therapie als krankheitsmodifizierende Behandlung der DEB existiert nicht, alle Maßnahmen sind supportiv.

**Abgrenzung B-VEC zu den bisherigen supportiven Behandlungskonzepten**

Auf Wunden topisch appliziert korrigiert B-VEC den Gendefekt, der bei Patienten mit einer DEB vorliegt und stellt damit den ersten kausalen Therapieansatz für diese Erkrankung dar.

Bislang stehen weder kurative noch kausal eingreifende, die Krankheitsursache korrigierende Therapieansätze zur Verfügung. Die bisherige Behandlung von DEB-Patienten beschränkt sich auf supportive Maßnahmen mit dem Ziel einer Abschwächung der bestehenden Symptomatik und der Vermeidung von weiteren sekundären Komplikationen [1-4, 7].

Die supportive Therapie der Wunden besteht in der Regel aus Wundbädern und Wundverbänden, die große Teile der Körperoberfläche umfassen können und teilweise täglich unter Schmerzen gewechselt werden müssen. Wirksame therapeutische Maßnahmen zur Behandlung der Erkrankung sind dringend benötigt [2].

Mit B-VEC ist nun erstmalig eine Therapie in den USA zugelassen und in der EU von der CHMP am 27.02.2025 zur Zulassung empfohlen, die nicht nur eine rein supportive Maßnahme darstellt, sondern tatsächlich an der Krankheitsursache ansetzt und die Bildung von Haut mit intakten, funktionalen Ankerfibrillen ermöglicht (Quelle: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-topical-gene-therapy-treatment-dystrophic-epidermolysis-bullosa>; abgerufen am 28.02.2025).

Aufgrund der Schwere der Erkrankung und dem Fehlen an Therapien zur Behandlung besteht nicht nur ein hoher Bedarf an Wirkstoffen, die an der Krankheitsursache ansetzen [8], sondern es ist gleichzeitig auch



## OPS 2026

### Problembeschreibung

wichtig, dass die Behandlung selbst unter minimaler Belastung erfolgen kann und nicht zu neuen Verletzungen führt.

Mit diesen beiden Zielsetzungen wurde B-VEC entwickelt. B-VEC ist eine sterile Suspension einer Gentherapie basierend auf einem viralen Vektor, die mit sterilem Trärgel gemischt und topisch auf Wunden aufgetragen wird. Das Gel wird vorsichtig auf die Wunde getropft, so dass die Haut durch die Applikation keinen zusätzlichen Scherkräften ausgesetzt wird.

B-VEC befähigt Keratinozyten und Fibroblasten nach Transduktion funktionales Kollagen VII zu bilden, so dass es zu einer nachhaltigen Wundheilung und Wiederherstellung der Hautintegrität kommt.

Quellen:

1. Jenapharm (1996): Methylprednisolon Jenapharm; Fachinformation. Stand: 09/2022 [Zugriff: 09.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Jenapharm (1998): Prednisolon Jenapharm; Fachinformation. Stand: 10/2021 [Zugriff: 09.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Merck (1989): Decortin Tabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2022 [Zugriff: 09.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Birkenrindenextrakt (D-862). [Zugriff: 26.01.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-876/2023-01-09\\_Wortprotokoll\\_Birkenrindenextrakt\\_D-862.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-876/2023-01-09_Wortprotokoll_Birkenrindenextrakt_D-862.pdf).
5. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, et al. (2020): Epidermolysis bullosa. Nat Rev Dis Primers; 6(1):78.
6. Denyer J, Pillay E, J C (2017): Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. Wounds International. [Zugriff: 27.01.2023]. URL: <https://www.woundsinternational.com/download/resource/5921>.
7. Mellerio JE, El Hachem M, Bellon N, Zambruno G, Buckova H, Aufrata R, et al. (2020): Emergency management in epidermolysis bullosa: consensus clinical recommendations from the European reference network for rare skin diseases. Orphanet J Rare Dis; 15(1):142.
8. Amryt Pharmaceuticals (2022): Filsuvez Gel; Fachinformation. Stand: 10/2022 [Zugriff: 09.02.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

### Charakterisierung von B-VEC

B-VEC ist ein nicht replizierender, nicht integrierender Gentherapie-Vektor. Der Vektor basiert auf dem Virus HSV-1 (Herpes simplex Virus Typ 1), welches genetisch so modifiziert wurde, dass zwei Kopien eines cDNA-Transgens exprimiert werden, die für das humane Typ VII-Kollagen (COL7) kodieren [5, 6]. COL7A1 ist ein relativ großes Gen (ca. 32 kb, das benötigte Transgen ist ca. 9 kb groß) [5, 6, 9, 10], welches mit vielen anderen viralen Vektoren nicht verpackt werden kann. Durch die Verwendung des von Krystal entwickelten HSV-1-basierten Vektors ist der Transfer so großer Gene möglich [10, 11]. Nach Aufnahme in die Zelle wird der Vektor über die Mikrotubuli zum Kern transportiert, wo das genetische Material abgeladen wird. Nach Aufnahme in den Zellkern erfolgt die Transkription des kodierten COL7A1 über die zelleigenen Mechanismen. Die resultierenden Transkripte erlauben die Produktion eines Präkursor-Proteins, Prokollagen 7, welches in die Zelle abgegeben und dort proteolytisch in seine reife Form überführt wird. Sobald diese Spaltung der Moleküle stattgefunden hat, arrangieren sie sich in lange, dünne Bündel von reifem COL7, die Ankerfibrillen. Der erfolgreiche Gentransfer durch B-VEC wurde zuerst in vitro in einer Zellkultur mit DEB-Hautzellen gezeigt [10].



### Problembeschreibung

Die Bildung von reifem COL7 und Ankerfibrillen nach B-VEC-Behandlung in DEB-Patienten wurde in der Phase1/2 Studie GEM-1 nachgewiesen und damit das Wirkprinzip in vivo bestätigt [10]. In der Studie wurden sowohl zur Baseline als auch nach Behandlung mit B-VEC Hautbiopsien von Patienten entnommen und mit Immunfluoreszenz- und Immunelektronenmikroskopie untersucht. So konnte gezeigt werden, dass während der Wundheilung zwischen Epidermis und Dermis tatsächlich Ankerfibrillen gebildet worden sind. Im Vergleich zu normalem Gewebe war bei den Patienten zur Baseline eine Intensität der Fluoreszenz von 0 bis maximal 20 % zu detektieren, nach B-VEC-Behandlung hingegen von bis zu 100 %, d. h. im Bereich von normaler, nicht von dem Gendefekt betroffener Haut.

Die Studienziele der Studie GEM-1 umfassten neben der Bestätigung des Wirkprinzips die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit B-VEC [10]. Die Ergebnisse der Immunfluoreszenz- und Immunelektronenmikroskopie, die das Vorhandensein von Ankerfibrillen in der entstehenden Haut gezeigt haben, korrelierten dabei mit überzeugenden klinischen Resultaten, d. h. sowohl mit einem höheren Anteil verschlossener Wunden nach ca. 2 Monaten und einem schnelleren Wundverschluss als auch mit einer signifikant längeren Dauer des Wundverschlusses.

Als vollständiger Wundverschluss wurde eine Reduktion der Wundoberfläche um  $\geq 90$  % gewertet. Durch die Behandlung mit B-VEC waren in der Studie GEM-1 nach 8 Wochen 82,4 % der Wunden verschlossen, im Vergleich zu 0 % in der Placebo-Gruppe. Nach 10 Wochen waren 75 % der behandelten Wunden verschlossen und 33,3 % in der Placebo-Gruppe. In Woche 12 waren 12 von 14 behandelten Wunden verschlossen (85,7 %) und 1 von 7 Wunden (14,3 %) in der Placebo-Gruppe. Die beobachteten Unterschiede ergeben einen deutlichen signifikanten Effekt zugunsten von B-VEC und einen beträchtlichen patientenrelevanten Behandlungsvorteil.

Ohne zusätzliche Bildung von neuen Ankerfibrillen, die bei DEB-Patienten nicht oder nur reduziert vorhanden sind, ist ein schnellerer Wundverschluss allein zwar ein für DEB-Patienten wichtiger klinischer Effekt, solange die Integrität der entstehenden Haut immer noch gestört ist, können sich einmal verschlossene Wunden jedoch sehr schnell wieder öffnen. Der Wirkmechanismus von B-VEC hat nun erstmals das Potenzial, zu einem stabileren und damit langfristigeren Wundverschluss zu führen. Um dieses Potenzial nachzuweisen, wurde in der Studie GEM-1 auch untersucht, wie schnell sich die mit B-VEC behandelten Wunden wieder öffnen.

Die Zeit bis zum Wundverschluss war definiert als die Zeit von der ersten Behandlung bis zum vollständigen Wundverschluss (Reduktion der Wundoberfläche um  $\geq 90$  %). Die Dauer des Wundverschlusses war definiert als die Zeit vom vollständigen Wundverschluss bis zur Wiederöffnung derselben Wunde.

Die mit B-VEC behandelten Wunden waren im Median nach 13,5 Tagen verschlossen und blieben dann im Median 103 Tage verschlossen, d. h. über 3 Monate. Die Placebo-Wunden hingegen blieben länger geöffnet und waren im Median nach 16,5 Tagen wieder offen. Dieses Ergebnis bestätigt sehr eindrucksvoll, dass das Therapiekonzept von B-VEC auch in der klinischen Praxis funktioniert.

B-VEC war in der Studie GEM-1 gut verträglich [10]. Da B-VEC nicht in das Wirtsgenom integriert und die transduzierten Gene physikalisch von dem Zellchromosom getrennt bleibt, besteht zudem kein Risiko für eine durch den Gentransfer verursachte Mutagenese [5, 10]. In der Studie GEM 1 hatten 2 Patienten bereits vor Studienbeginn Antikörper gegen HSV-1, bei anderen Patienten wurde eine Entwicklung von entsprechenden Antikörpern im Verlauf der Studie beobachtet, eine relevante Immunreaktion oder mangelnde Wirksamkeit wurde deswegen jedoch nicht beobachtet [5]. Eine wiederholte Applikation von B-VEC ist damit möglich [6].

Aufgrund der Schwere der Erkrankung, des hohen therapeutischen Bedarfs nach wirksamen und sicheren Therapien, sowie des Potenzials von B-VEC, diesen Bedarf zu decken und den betroffenen Patienten einen echten medizinischen Nutzen zu bringen, haben sowohl die European Medicines Agency (EMA) als auch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) eine hohe Priorität bei der Begutachtung der Zulassungsunterlagen zugesichert (Aufnahme in das PRIME-Verfahren (priority medicines) bzw. priority review der FDA). Am 15.08.2018 hat die EMA für B-VEC eine Orphan Designation erteilt [12].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass B-VEC zielgerichtet entwickelt wurde, um Patienten mit DEB eine Therapie zur Verfügung stellen, die direkt an der Krankheitsursache ansetzt, gut verträglich ist und unter



### Problembeschreibung

minimaler Belastung appliziert werden kann. Die Daten der Phase-1/2-Studie GEM-1 belegen, dass das theoretische Konzept erfolgreich in die klinische Praxis übertragen werden konnte.

Ausgehend von diesen Daten wurde die randomisierte kontrollierte Phase-3-Studie GEM-3 konzipiert, die dem Zulassungsantrag von B-VEC zugrunde liegt. Alle Teilnehmer in dieser Studie hatten DEB mit genetisch bestätigter(n) Mutation(en) im COL7A1-Gen. Bei jedem Probanden wurden zwei vergleichbare Wunden ausgewählt und nach dem Zufallsprinzip entweder mit der kutanen Anwendung von B-VEC oder dem Placebo (nur Gel) wöchentlich über 26 Wochen behandelt. Die maximale wöchentliche Gesamtdosis wurde auf der Grundlage der Alterskategorie festgelegt.

An der Studie nahmen 31 Personen (20 Männer und 11 Frauen) teil. Die Größe der mit B-VEC behandelten primären Wunden reichte von 2 bis 57 cm<sup>2</sup>, wobei 74 % der Wunden < 20 cm<sup>2</sup> und 19 % von 20 bis < 40 cm<sup>2</sup> waren. Die Größe der mit Placebo-Gel behandelten Wunden reichte von 2 bis 52 cm<sup>2</sup>, wobei 71 % der Wunden < 20 cm<sup>2</sup> und 26 % von 20 bis < 40 cm<sup>2</sup> waren. Die größte behandelte sekundäre Wunde war ≥130 cm<sup>2</sup>. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 17 Jahre (1 Jahr bis 44 Jahre), darunter 61 % pädiatrische Probanden (n=19, Alter 1 bis <17 Jahre) und 9,7 % Probanden unter 3 Jahren. Vierundsechzig Prozent der Probanden waren weiß, 19 % waren Asiaten und die übrigen waren American Natives oder Alaska Natives.

Die Wirksamkeit wurde anhand der verbesserten Wundheilung bewertet, definiert als der Unterschied im Anteil des vollständigen (100 %) Wundverschlusses nach 24 Wochen, der bei zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen im Abstand von zwei Wochen bestätigt wurde, bewertet in den Wochen 22 und 24 oder in den Wochen 24 und 26, zwischen den mit B-VEC-Gel behandelten und den mit Placebo-Gel behandelten Wunden. Die Wirksamkeit wurde auch anhand des Unterschieds zwischen den mit B-VEC behandelten Wunden und den mit Placebo-Gel behandelten Wunden in Bezug auf den Anteil des vollständigen Wundverschlusses bewertet, der in den Wochen 8 und 10 oder in den Wochen 10 und 12 ermittelt wurde. Vollständige Wundheilung wurde definiert als 100%iger Wundverschluss des exakt zu Studienbeginn ausgewählten Wundbereichs, spezifiziert als Reepithelisierung der Haut ohne Drainage, bewertet bei zwei aufeinanderfolgenden Besuchen im Abstand von zwei Wochen. Die Ergebnisse der Wirksamkeit sind in hier kurz zusammengefasst.

Nach 6 Monaten kam es bei 67 % der Wunden, die mit B-VEC behandelt wurden, zu einer vollständigen Wundheilung, verglichen mit 22 % der Wunden, die mit Placebo behandelt wurden (Differenz: 46 Prozentpunkte; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: 24 bis 68; P = 0,002). Eine vollständige Wundheilung trat nach 3 Monaten bei 71 % der Wunden auf, die mit B-VEC behandelt wurden, im Vergleich zu 20 % der Wunden, die mit Placebo behandelt wurden (Differenz: 51 Prozentpunkte; 95 %-KI: 29 bis 73; P < 0,001). Die mittlere Veränderung der Schmerzstärke während des Wundverbandwechsels vom Ausgangswert bis zur 22. Woche betrug -0,88 mit B-VEC und -0,71 mit Placebo (bereinigte mittlere Differenz der kleinsten Quadrate: -0,61; 95 %-KI: -1,10 bis -0,13); Ähnliche mittlere Veränderungen wurden in den Wochen 24 und 26 beobachtet. Zu den unerwünschten Ereignissen bei B-VEC und Placebo gehörten Juckreiz und Schüttelfrost. Eine vollständige Wundheilung nach 3 und 6 Monaten war bei Patienten mit dystrophischer Epidermolysis bullosa bei topischer Verabreichung von B-VEC in der Schlussfolgerung wahrscheinlicher als bei Placebo. [6]

### Quellen:

1. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, Fine JD, Harper N, Has C, et al. (2020): Epidermolysis bullosa. Nat Rev Dis Primers; 6(1):78.
2. Prodinge C, Reichelt J, Bauer JW, Laimer M (2019): Epidermolysis bullosa: Advances in research and treatment. Exp Dermatol; 28(10):1176-89.
3. Tang JY, Marinkovich MP, Lucas E, Gorell E, Chiou A, Lu Y, et al. (2021): A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis; 16(1):175.



## OPS 2026

### Problembeschreibung

4. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, Ciasulli A, Buisson C, Hadj-Rabia S, et al. (2014): Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*; 9:76.
5. Payne AS (2022): Topical Gene Therapy for Epidermolysis Bullosa. *N Engl J Med*; 387(24):2281-4.
6. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, Agostini B, Chen H, Feeney G, et al. (2022): Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *N Engl J Med*; 387(24):2211-9.
7. Elluru RG, Contreras JM, Albert DM (2013): Management of manifestations of epidermolysis bullosa. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*; 21(6):588-93.
8. Food and Drug Administration (FDA) (2019): Epidermolysis Bullosa: Developing Drugs for Treatment of Cutaneous Manifestations; Guidance for Industry. [Zugriff: 28.07.2024]. URL: <https://www.fda.gov/media/128419/download>.
9. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE (2020): Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*; 95(5):551-69.
10. Gurevich I, Agarwal P, Zhang P, Dolorito JA, Oliver S, Liu H, et al. (2022): In vivo topical gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1 and 2 trial. *Nat Med*; 28(4):780-8.
11. Schaffer DV (2022): The Coming of Age of Topical Gene Therapy for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *N Engl J Med*; 387(24):2279-80.
12. European Medicines Agency (EMA) (2018): Public summary of opinion on orphan designation; Genetically modified replication-incompetent herpes simplex virus-1 expressing collagen VII for treatment of epidermolysis bullosa. [Zugriff: 28.07.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/18/2012-public-summary-opinion-orphan-designation-genetically-modified-replication-incompetent-herpes\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/18/2012-public-summary-opinion-orphan-designation-genetically-modified-replication-incompetent-herpes_en.pdf).

### Problembeschreibung:

Die Anwendung von Beremagen geperpavec (B-VEC) im Rahmen der topischen Wundbehandlung einer dystrophischen Epidermolysis bullosa (DEB) stellt eine neuartige Therapieoption dieser schweren Erkrankung dar. B-VEC korrigiert den Gendefekt, der bei Patienten mit einer DEB vorliegt und ist damit der erste kausale Therapieansatz für diese Erkrankung.

Durch die gegebenenfalls wiederholten Anwendungen entstehen im Verlauf der stationären Behandlung relevante Mehrkosten.

Um die Behandlung im klinischen Versorgungsbereich kodieren zu können und damit die anteiligen Kosten für das InEK transparent zu machen, ist die Leistungsabbildung über entsprechende OPS-Schlüsselnummern essenziell. Die Aufnahme neuer Schlüsselnummern für diese Leistung wird hiermit für das Jahr 2026 beantragt.





**b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant? \***

**Relevanz Entgeltsysteme**

Die bei einer neuartigen Gentherapie naturgemäß signifikanten und im Antrag unten abgeschätzten Therapiekosten sind wegen des neuen Therapieansatzes in den bisherigen Kalkulationsdaten nicht sachgerecht abgebildet. Eine kostengerechte Erlösabbildung im stationären Bereich ist für das Medikament aufgrund eines fehlenden OPS-Codes aufgrund der Neuartigkeit nicht gegeben.

Die Behandlung von Patienten mit einer DEB (Hauptdiagnose: ICD Q81.2) ist gemäß des InEK-Datenbrowser (Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2023) hauptsächlich in folgenden DRGs abgebildet:

DRG J68A: Erkrankungen der Haut, ein Belegungstag, mit komplexer Diagnose oder Alter < 16 Jahre

Die Diagnose der Epidermolysis bullosa dystrophica (ICD Q81.2) ist mit einem Anteil von 72,50 % in der DRG J68A abgebildet. Die DRG wird im Jahr 2024 mit einem Relativgewicht von 0,221 bewertet. Bei einem Bundesbasisfallwert von 4.210,59 € wird die DRG mit einem Betrag von insgesamt 930,54 € (zzgl. Pflege-Entgelt; siehe Fallpauschalenkatalog 2024) vergütet.

Von den Gesamtkosten der Inlier-Fälle der DRG J68A von 917,77 € entfallen lediglich 73,86 €, also 8,03 % auf die Sachkosten für Arzneimittel.

Die anteilig in der DRG abgebildeten Arzneimittelkosten von 73,86 € werden die Kosten für eine Therapie mit Beremagen geperpavec sicherlich nicht sachgerecht abdecken.

DRG J61C: Schwere Erkrankungen der Haut, mehr als ein Belegungstag, Alter < 18 Jahre, ohne hochkomplexe Diagnose oder mäßig schwere Hauterkrankungen, mehr als ein Belegungstag

Die DRG J61C wird im Jahr 2024 mit einem Relativgewicht von 0,484 bewertet. Bei einem Bundesbasisfallwert von 4.210,59 € wird die DRG mit einem Betrag von insgesamt 2.037,93 € (zzgl. Pflege-Entgelt; siehe Fallpauschalenkatalog 2024) vergütet.

Von den Gesamtkosten der Inlier-Fälle der DRG J61C von 2.088,58 € entfallen lediglich 16,78 €, also 0,85 % auf die Kosten der Arzneimittel. Die anteilig in der DRG abgebildeten Arzneimittelkosten von 16,78 € werden die Kosten für die Therapie mit Beremagen geperpavec voraussichtlich bei Weitem nicht abdecken.

DRG J61A: Schwere Erkrankungen der Haut, mehr als ein BT, Alter > 17 Jahre oder mit kompl. Diagn., mit äuß. schw. CC od. Hautulkus bei Para-/Tetraplegie od. hochkompl. Diagn. od. Epid. bullosa, Alter < 10 Jahre oder mit schwerer Erkr. der Haut, mit aufw. Behandl.

Die DRG J61A wird im Jahr 2024 mit einem Relativgewicht von 1,165 bewertet. Bei einem Bundesbasisfallwert von 4.210,59 € wird die DRG mit einem Betrag von insgesamt 4.905,34 € (zzgl. Pflege-Entgelt; siehe Fallpauschalenkatalog 2024) vergütet.

Von den Gesamtkosten der Inlier-Fälle der DRG J61A von 4.777,74 € entfallen lediglich 80,62 €, also 1,69 % auf die Kosten der Arzneimittel. Die anteilig in der DRG abgebildeten Arzneimittelkosten von 80,62 € werden die Kosten für die Therapie mit Beremagen geperpavec voraussichtlich bei Weitem nicht abdecken.

DRG P67B: Neugeborenes, Aufnahmegeg. > 2499 g mit schw. Prob., oh. Hypothermiebeh., oh. Krampfanfall mit best. diag. Maßnah., oh. Beatmung > 24 Std. od. mit anderem Prob., mehr als ein Belegungstag, neugeb. Mehrling od. mit bestimmter aufwendiger Prozedur



## OPS 2026

### Relevanz Entgeltsysteme

Die DRG P67B wird im Jahr 2024 mit einem Relativgewicht von 0,686 bewertet. Bei einem Bundesbasisfallwert von 4.210,59 € wird die DRG mit einem Betrag von insgesamt 2.888,46 € (zzgl. Pflege-Entgelt; siehe Fallpauschalenkatalog 2024) vergütet.

Von den Gesamtkosten der Inlier-Fälle der DRG P67B von 2.708,62 € entfallen lediglich 6,42 €, also 0,24 % auf die Kosten der Arzneimittel. Die anteilig in der DRG abgebildeten Arzneimittelkosten von 6,42 € werden die Kosten für die Therapie mit Beremagen geperpavec voraussichtlich bei Weitem nicht abdecken.

#### Zusammenfassung:

In den erwartbaren DRG-Fallpauschalen der stationären Behandlung der Dystrophen Epidermolysis bullosa (DEB) betragen die vom InEK kalkulierten Arzneimittelkosten zwischen lediglich 6,42 € (P67B) und 80,62 € (J61A).

Die wöchentlichen Kosten liegt in den Phasen der Behandlung der DEB-Wunden mit Beremagen geperpavec (B-VEC) auf Basis des US-Preises voraussichtlich bei etwa 25.000 bis 30.000 € und werden über die vom InEK kalkulierten Kosten in den relevanten DRGs bei Weitem nicht abgedeckt.

Zu berücksichtigen sind außerdem zusätzliche Personalkosten, die aufgrund der beschriebenen intensiven Wundversorgung anfallen.

Eine Abbildung für Beremagen geperpavec über die Entgeltzuordnung fehlt aufgrund der Neuartigkeit bislang völlig.

Damit zukünftig eine angemessene Refinanzierung erfolgen kann, ist die Etablierung eines OPS-Codes erforderlich, um zugehörige Kostendaten darzustellen.

#### Grundlagen der Berechnung:

aG-DRG-Entgeltkatalog für das Jahr 2024 (InEK)

G-DRG-Report-Browser 2024

InEK DatenBrowser – Unterjährige Datenlieferung DRG Januar bis Dezember 2023 (InEK)

### c. Verbreitung des Verfahrens \*

- ☐ Standard (z. B., wenn das Verfahren in wissenschaftlichen Leitlinien empfohlen wird)
- ☒ Etabliert (z. B., wenn der therapeutische Stellenwert in der Literatur beschrieben ist)
- ☐ In der Evaluation (z. B., wenn das Verfahren neu in die Versorgung eingeführt ist)
- ☐ Experimentell (z. B., wenn das Verfahren noch nicht in die Versorgung eingeführt ist)
- ☐ Unbekannt

### d. Angaben zu Leitlinien, Literatur, Studienregistern usw. (maximal 5 Angaben)

#### Leitlinien, Literatur, Studienregister

1. Guide SV, Gonzalez ME, Bağcı IS, Agostini B, Chen H, Feeney G, et al. (2022): Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. N Engl J Med; 387(24):2211-9.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36516090/>
2. Krystal Biotech (2023): VYJUVEK FDA Prescription Information. Stand: 07. 08.2023 [ URL: <https://www.fda.gov/media/168350/download?attachment> ].





#### Leitlinien, Literatur, Studienregister

3. DEBRA, Completed EB Clinical Practice Guidelines. Stand: 17.02.2025 <https://www.eb-clinet.org/treatment-standards/clinical-guidelines/completed-eb-guidelines/>
4. Schaffer DV (2022): The Coming of Age of Topical Gene Therapy for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. N Engl J Med; 387(24):2279-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36516094/>
5. Hou et al. (2023): Innovations in the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB): Current Landscape and Prospects. Ther Clin Risk Manag. 2023 Jun 14;19:455–473. doi: 10.2147/TCRM.S386923 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10277004/>

#### e. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens \*

##### Kosten

Konkrete Kosten für den deutschen Markt sind bei ausstehender Zulassung in der EU für diesen Wirkstoff aktuell noch nicht bekannt. In den USA betrugen die Kosten für B-VEC bei Markteinführung 24.250 US-Dollar pro Packung mit einer Dosis B-VEC [1].

Die auf 631.000 US-Dollar geschätzten Jahrestherapiekosten [1, 2] ergeben sich durch den erwarteten durchschnittlichen Verbrauch von 26 Wochen pro Jahr, weil die Wunden, wie unter „Methodendetails“ beschrieben, längere Zeit verschlossen bleiben und die Behandlung dann pausiert werden kann.

Das wirkt sich allerdings nicht auf die Kosten aus, die in einer Behandlungswoche für eine stationäre Behandlung anfallen.

Wenn ein Herstellerabgabepreis auf dem Niveau des Preises in den USA angenommen wird, fallen für eine Therapie mit B-VEC inklusive Großhandelspauschale und Umsatzsteuer in Deutschland entsprechend zusätzliche wöchentliche Kosten von etwa 25.000 bis 30.000 € pro Patienten an.

Bei stationärer Behandlung werden diese wöchentlichen Therapiekosten somit vollständig einem DRG-Behandlungsfall zugerechnet werden müssen.

Diese medikamentöse Therapie wird bei der Behandlung einer DEB im stationären Bereich damit zu relevanten Mehrkosten führen, die den Sachkosten zuzurechnen sind.

Zusätzlich sind Personalkosten im Bereich der Pflege oder im ärztlichen Bereich zu erwarten. Eine wöchentliche Wundversorgung inklusive Präparation des Arzneimittels (ohne den für die Durchführung der Therapie notwendigen Wechsel der Wundverbände) nimmt für eine Wunde in durchschnittlicher Größe mindestens 35 Minuten in Anspruch. Bei mehr als einer Wunde werden die Minuten der Wundversorgung addiert:

##### Präparation:

- Jeder Karton enthält 1 Fläschchen mit Suspension und ein Fläschchen mit Gel zum einmaligen Gebrauch
- Vor der Verwendung müssen die gefrorenen Fläschchen aus dem Karton genommen und bei Raumtemperatur aufbewahrt werden (mindestens 30 Minuten)
- Anschließend wird das B-VEC-Fläschchen 4–5-mal vorsichtig umgedreht, um den Inhalt zu mischen
- Unter aseptischen Bedingungen wird 1 ml der aufgetauten Suspension mit einer 3-ml-Spritze und einer Nadel (z.B. 16G oder 18G) in das aufgetaute Gelfläschchen übertragen, ohne die Nadel aus dem Gelfläschchen zu entfernen. Danach wird mit der Spitze der Nadel über der Flüssigkeit 1 ml Luft aus dem Gelfläschchen entfernt und die Nadel anschließend entsorgt.
- Das Gelfläschchen wird dann für 10 Sekunden lang kräftig geschüttelt.
- Eine neue Nadel (z.B. 16G oder 18G) wird an eine 1-ml-Spritze angeschlossen und 0,5 ml B-VEC wird aufgezogen
- Ohne die Nadel aus der Flasche zu entfernen, wird die Spritze abgezogen, wobei die Nadel im Stopfen der Flasche verbleibt.
- Der Kolben der Spritze wird gegebenenfalls vorsichtig auf und ab bewegt, um potenzielle Lufttaschen zu entfernen



## OPS 2026

### Kosten

- Anschließend wird eine nächste 1-ml-Spritze an die Nadel im Gelfläschchen angeschlossen und 0,5 ml B-VEC aufgezogen.

- Je nach Alter des Patienten wird dieses Vorgehen gegebenenfalls wiederholt

#### Wundversorgung:

- Die eigentliche Wundversorgung mit B-VEC dauert etwa 15 bis 20 Minuten pro Wunde.

- Dies umfasst das Auftragen des Gels auf die Wunde in kleinen Tropfen im Abstand von etwa 1 cm x 1 cm, die gleichmäßig verteilt werden, sodass ein dünner Film entsteht.

- Anschließend wird ein nicht saugfähiger, hydrophober Verband auf die Wunde aufgelegt. Dieser Verband wird dann mit einem Standardverband abgedeckt und sollte etwa 24 Stunden lang an Ort und Stelle bleiben.

- Die Behandlungsdauer kann je nach Größe und Anzahl der Wunden variieren.

- Diese Wundversorgung erfolgt wöchentlich bis die Wunden geschlossen sind.

Insgesamt kommt es bei dem Verfahren voraussichtlich zu wöchentlichen Mehrkosten in Höhe von 25.000 bis 30.000 € mindestens zuzüglich der erhöhten Personalkosten, welche patientenindividuell von der Größe und Anzahl der Wunden abhängen und damit nicht quantifizierbar sind.

Diese relevanten Mehrkosten werden über die kalkulierten DRG-Kostenanteile nicht ansatzweise abgedeckt.

Daher besteht die dringende Notwendigkeit einen spezifischen OPS-Code für die topische Wundversorgung mit B-VEC zu etablieren, um eine Kodierbarkeit zu schaffen und die realen Kosten dazustellen.

#### Quellen:

1. <https://antonhealth.com/fda-approves-new-topical-gene-tx-vyjuvek/>, Zugriff am 28.07.2024

2. Mullard A (2023: Nature Reviews Drug Discovery 22, 527 (2023); doi: <https://doi.org/10.1038/d41573-023-00095-9>

### f. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern) \*

#### Kostenunterschiede

Andere stationär eingesetzte Therapien (Glukokortikoide, Birkenrindenextrakt, sonstige Arzneimittel, nicht-medikamentöse Maßnahmen) richten sich in einem hohen Maße nach dem Umfang und der Ausprägung der Wundsituation. Damit sind die Kosten dieser alternativen Maßnahmen nur schwer kalkulatorisch darzustellen.

Mitunter kommen diese Verfahren, wie z.B. die Verbandstherapien auch weiterhin bei der Anwendung von B-VEC zum Einsatz.

Die fallbezogenen Behandlungskosten werden damit nicht reduziert, sondern erhöhen sich bei Einsatz von B-VEC um die dargestellten Arzneimittelkosten entsprechend.

B-VEC als indikationsgerechte und kausale Therapieoption der DEB kann sicherlich in Einzelfällen den Einsatz von Birkenrindenextrakt (NUB-Status 2 in 2025) als supportive Behandlungsform vermeiden.

Hier kann eine Quantifizierung der eingesparten Kosten erfolgen:

Basierend auf der Fachinformation und der Veröffentlichung der Ergebnisse der Zulassungsstudie kann der Median der Arzneimittelkosten des zur „Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit



## OPS 2026

### Kostenunterschiede

dystropher und junctionaler Epidermolysis bullosa bei Patienten ab 6 Monaten“ zugelassenen Birkenrindenextrakt (Filsuvez®) auf etwa 4.357,71 € pro Woche geschätzt werden.

Der EPAR der EMA und die Fachinformation benennen den Median der in klinischen Studien behandelten gesamten Wundfläche der Patienten mit 735 qcm und das Maximum mit 5.300 qcm. Aus der Veröffentlichung zur Zulassungsstudie EASE lässt sich ableiten, dass bei den Patienten im Durchschnitt fünf Mal in der Woche die Wundauflagen gewechselt wurden und das Gel sollte laut Zulassung bei jedem Verbandwechsel erneut aufgetragen werden. Mit einer 23,4g-Tube Filsuvez® für 290,51 € (aus der relativ gesehen günstigeren N2-Packung) lässt sich eine Wundfläche von 250 qcm behandeln, es werden also 3 Tuben pro Wundauflagenwechsel verbraucht. Um einen „Median-Patienten“ mit einer Wundfläche von 735 qcm eine Woche lang zu behandeln, verbraucht man entsprechend  $5 \times 3 = 15$  Tuben Filsuvez®, was zu Kosten von  $15 \times 290,51 = 4.357,71$  € führt.

#### Zusammenfassung:

Im Augenblick gibt es sehr wenige spezifische konservative Therapiemöglichkeiten einer DEB. Alle Versorgungsmöglichkeiten verursachen jedoch sehr hohe Mehrkosten im klinischen Bereich, die aktuell im DRG-System nicht abgebildet sind.

Operative Behandlungsverfahren sind meist durch die Abrechnung operativer DRG-Fallpauschalen sachgerecht abgebildet.

Im hier beantragten Therapieregime mit B-VEC werden relevante fallbezogene Mehrkosten in Höhe von 25.000 bis 30.000 € angenommen. Diese werden durch die kalkulierten Arzneimittelanteile in den relevanten DRGs nicht ansatzweise refinanziert.

Um die hohen Kosten im klinischen Versorgungsbereich darzustellen, ist die Etablierung eines neuen OPS-Codes unbedingt notwendig. Im Rahmen des NUB-Verfahrens 2025 hat der Wirkstoff B-VEC den NUB Status 11 erhalten (laufende Nummer 343 Beremagen geperpavec). Kliniken, die einen NUB-Antrag für das Jahr 2025 gestellt haben, können ab Zulassung entsprechend ein NUB-Entgelt verhandeln.

### g. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt \*

#### Fallzahl

Die Dystrophe Epidermolysis bullosa (DEB) wird über den ICD-Code Q81.2 kodiert. Laut InEK DatenBrowser (Datenjahr 2023) wurde die DEB in 160 Fällen als Hauptdiagnose kodiert. Hinzu kommen 81 Fälle, in denen die DEB als Nebendiagnose kodiert wurde.

Laut InEK DatenBrowser (Datenjahr 2024 Januar-Mai) ist die DEB bereits in 73 Fällen als Hauptdiagnose und in 34 Fällen als Nebendiagnose kodiert worden.

Es ist davon auszugehen, dass in diesen Fällen das Gentherapeutikum mit dem Wirkstoff Beremagen geperpavec zur Anwendung kommen kann.

Zu ca. 80 % erfolgt die Behandlung der DEB im Bereich der Universitätskliniken. Die restlichen Fälle werden von weiteren, auf die DEB-spezialisierten dermatologischen und kinderdermatologischen Zentren behandelt.

Damit die Behandlung mit B-VEC zukünftig sachgerecht kodiert, sowie zukünftig sachgerecht über eine zusätzliche Erlösmöglichkeit abgerechnet werden kann, ist die Etablierung spezifischer OPS-Codes erforderlich.



## OPS 2026

**h. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant? \***  
(Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.)

### Relevanz Qualitätssicherung

### 9. Bisherige Kodierung des Verfahrens

(Bitte nennen Sie, falls möglich, die Codes, die aus klassifikatorischer Sicht unabhängig vom Ergebnis der Gruppierung in Entgeltsystemen zurzeit für das Verfahren anzugeben sind)

#### Bisherige Kodierung

Bislang wird die Wundversorgung von DEB-Wunden mit einem unspezifischen OPS-Code aus der OPS-Kategorie 8-191 kodiert.

### 10. Sonstiges

(z. B. Kommentare, Anregungen, Literaturangaben bitte ausschließlich unter 8.d aufführen)

#### Sonstiges