Neuromuskuläre Elektrostimulation des Nervus peroneus communis bei venösen Beingeschwüren

DOKUMENTATION DER ANHÖRUNG ZUM VORBERICHT

Projekt: N25-06 Version: 1.0 Stand: 08.10.2026

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Neuromuskuläre Elektrostimulation des Nervus peroneus communis bei venösen Beingeschwüren

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

20.11.2025

Interne Projektnummer

N25-06

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: info@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis iii

1 Dokumentation der Anhörung 1

Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen 2

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 08.06.2026 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 01.06.2026 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 06.07.2026 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurde 1 Stellungnahme form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahme ist in Anhang A abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

Seite

A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen ..... A 2

A.1.1 Firstkind Ltd ..... A 2

A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 Firstkind Ltd

Autorinnen und Autoren

- Mattis, Patricia

Stellungnahme zum Vorbericht
Berichtnr: N25-06
Titel: Neuromuskuläre Elektrostimulation des N. peroneus communis zur Behandlung venöser Beingeschwüre

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum (Berichtsplan / Vorbericht)“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Mattis, Patricia
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ **im Namen folgender Institution / Organisation: Firstkind Ltd** ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme <u>kann</u> beliebig <u>durch eigene Anlagen ergänzt</u> oder <u>ersetzt</u> werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte vor der Tabelle ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der Tabelle.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*

1 **Abschnitt 6 – Schlussfolgerungen** **Abschnitt 4.4 – Bewertung des Ausmaßes nicht veröffentlichter Daten**	Anmerkung **1. Beobachtung des IQWiG** Im Vorbericht wird festgestellt, dass die vorliegenden Evidenzgrundlagen keine Bewertung von Nutzen, Schaden oder Potenzial zulassen, da wesentliche Studiendokumente zum Zeitpunkt der Erstellung der Bewertung nicht verfügbar waren. Insbesondere schränkte das Fehlen des vollständigen **Clinical Study Report (CSR)** die Möglichkeit ein, die Studienmethodik, die präspezifizierten Analysen sowie die Berichterstattung zu den Endpunkten eigenständig nachzuvollziehen und zu bewerten. **2. Welche zusätzlichen Informationen die nachgereichte Primärdokumentation der Studie nun bereitstellt** Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen umfassen den vollständigen **Clinical Study Report (CSR)** zur Studie **FSK-VLU-004** [1]. Der CSR stellt die nachgereichte Primärdokumentation der Studie dar und erweitert die über die veröffentlichten Publikationen hinaus verfügbare Evidenzgrundlage erheblich. Er enthält unter anderem: • Studienziele und präspezifizierte Endpunktdefinitionen (Abschnitte 5.1–5.3, S. 13–15); • Untersuchungs- und Bewertungszeitpunkte der Studienteilnehmer (Abschnitt 6.2, Tabellen 1–2, S. 18–20); • präspezifizierte Analysepopulationen (Abschnitt 6.6, S. 27); • vollständige Wirksamkeitsanalysen (Abschnitte 8.1–8.2, S. 32–44); • vollständige Sicherheitsanalysen (Abschnitt 8.3, Tabelle 9, S. 45); • Sensitivitätsanalysen (Abschnitt 9, Tabelle 10 sowie Abbildungen 27–34, S. 45–50); • Protokolländerungen, Protokollabweichungen sowie vollständige Auflistungen unerwünschter Ereignisse (Anhänge IV–VI, S. 84–90) [1]. **3. Verhältnis zwischen Clinical Investigation Plan (CIP), Statistical Analysis Plan (SAP) und Clinical Study Report (CSR)** Der **Clinical Investigation Plan (Protokoll Version 12.2)** dokumentiert das ursprüngliche Studiendesign sowie die präspezifizierten Endpunkte [2].

	Der **Statistical Analysis Plan (Version 1.1)** dokumentiert den ursprünglich vorgesehenen statistischen Analyseplan [3]. Wie vom Sponsor erläutert, werden beide Dokumente getrennt vom **Clinical Study Report** geführt und im CSR referenziert, jedoch nicht vollständig wiedergegeben. Die finalen Analysen einschließlich methodischer Weiterentwicklungen im Rahmen der abschließenden Auswertung sind umfassend im **Clinical Study Report** dokumentiert, der die maßgebliche Dokumentation der tatsächlich durchgeführten Analysen darstellt [1–3]. **4. Relevanz der zusätzlich vorgelegten Informationen** Die nachgereichte Primärdokumentation der Studie ermöglicht nun eine deutlich höhere Transparenz hinsichtlich der Studiendurchführung, der Endpunktdefinitionen, des Teilnehmerflusses, der Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen sowie der methodischen Berichterstattung, als dies auf Grundlage der veröffentlichten Literatur allein möglich war. Damit ist die im Stellungnahmeverfahren verfügbare Evidenzgrundlage wesentlich umfassender als diejenige, die bei Erstellung des Vorberichts zugrunde lag. **5. Ziel der Stellungnahme** Mit der Vorlage des vollständigen **Clinical Study Report** sowie der ergänzenden Studiendokumentation soll sichergestellt werden, dass die abschließende Bewertung auf der derzeit vollständigsten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenzgrundlage erfolgen kann. Die vorliegende Stellungnahme verfolgt nicht das Ziel, eine bestimmte wissenschaftliche Schlussfolgerung vorzugeben, sondern soll die Bewertung der nun vollständig vorliegenden Primärdokumentation der Studie ermöglichen. **Vorgeschlagene Änderung** Wir bitten darum, den vollständigen **Clinical Study Report** zusammen mit dem ergänzend vorgelegten **Clinical Investigation Plan** sowie dem **Statistical Analysis Plan** bei der Erstellung des **Abschlussberichts** zu berücksichtigen. Insbesondere bitten wir darum, die in den **Abschnitten 5.1–5.3** (Studienziele und Endpunktdefinitionen), **Abschnitt 6.2** (Studienvisiten und Untersuchungen), **Abschnitt 6.6** (Analysepopulationen), **Abschnitten 8.1–8.3** (Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen), **Abschnitt 9** (Sensitivitätsanalysen) sowie

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
	den **Anhängen IV–VI** des **Clinical Study Report** enthaltenen zusätzlichen Informationen bei der abschließenden Bewertung einzubeziehen. Soweit im Vorbericht das Fehlen unveröffentlichter Studiendokumente als Einschränkung der verfügbaren Evidenzgrundlage beschrieben wird, bitten wir darum, diese Feststellung unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten vollständigen Primärdokumentation erneut zu würdigen.
	Literatur **[1]** Firstkind Ltd. *Clinical Study Report FSK-VLU-004.* Version 1.0. • Abschnitte 5.1–5.3 (S. 13–15) – Studienziele und präspezifizierte Endpunktdefinitionen. • Abschnitt 6.2, Tabellen 1–2 (S. 18–20) – Studienvisiten und Untersuchungen. • Abschnitt 6.6 (S. 27) – Analysepopulationen. • Abschnitte 8.1–8.3 (S. 32–45) – Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen. • Abschnitt 9, Tabelle 10 sowie Abbildungen 27–34 (S. 45–50) – Sensitivitätsanalysen. • Anhänge IV–VI (S. 84–90) – Protokolländerungen, Protokollabweichungen und Auflistungen unerwünschter Ereignisse. **[2]** Firstkind Ltd. *Clinical Investigation Plan FSK-VLU-004.* Protokoll Version 12.2. 22. Mai 2020. S. 1–93. **[3]** Firstkind Ltd. *Statistical Analysis Plan FSK-VLU-004.* Version 1.1. 2. Juni 2019. S. 1–25.

2 **Abschnitt 4.1 – Informationsbeschaffung und Studienpool** **Abschnitt 4.4 – Bewertung des Ausmaßes nicht veröffentlichter Daten** **Abschnitt 6 – Schlussfolgerungen**	Anmerkung **1. Beobachtung des IQWiG** Im Vorbericht wird festgestellt, dass zusätzliche unveröffentlichte Studiendokumente, insbesondere der **Clinical Study Report (CSR)**, zum Zeitpunkt der Erstellung der Bewertung nicht verfügbar waren. Folglich boten die veröffentlichten Publikationen allein keine ausreichende methodische Detailtiefe, um eine umfassende Bewertung der Studienergebnisse zu ermöglichen. **2. Welche zusätzlichen Informationen die nachgereichte Primärdokumentation der Studie nun bereitstellt** Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen umfassen den vollständigen **Clinical Study Report (CSR)** zur Studie **FSK-VLU-004** [1]. Der CSR stellt die nachgereichte Primärdokumentation der Studie dar und erweitert die über die veröffentlichten Publikationen hinaus verfügbare Evidenzgrundlage erheblich. Insbesondere enthält er: • Studienziele und präspezifizierte Endpunktdefinitionen (Abschnitte 5.1–5.3, S. 13–15); • Untersuchungs- und Bewertungszeitpunkte der Studienteilnehmer (Abschnitt 6.2, Tabellen 1–2, S. 18–20); • präspezifizierte Analysepopulationen (Abschnitt 6.6, S. 27); • Angaben zum Teilnehmerfluss sowie zu den Ausschlüssen aus der Per-Protokoll-Population (Abschnitt 8.1, Tabelle 5, S. 32); • vollständige Wirksamkeitsanalysen (Abschnitte 8.1–8.2, S. 32–44); • vollständige Sicherheitsanalysen (Abschnitt 8.3, Tabelle 9, S. 45); • Sensitivitätsanalysen (Abschnitt 9, Tabelle 10 sowie Abbildungen 27–34, S. 45–50); sowie • Protokolländerungen, Protokollabweichungen sowie vollständige Auflistungen unerwünschter Ereignisse (Anhänge IV–VI, S. 84–90) [1]. Darüber hinaus wurde ein erläuterndes Begleitdokument eingereicht, das die im CSR über die veröffentlichten Publikationen hinaus enthaltenen Informationen beschreibt und erläutert, wie diese zusätzlichen Daten zur Interpretation der Studienergebnisse beitragen [9].

	3. Verhältnis zwischen Clinical Investigation Plan (CIP), Statistical Analysis Plan (SAP) und Clinical Study Report (CSR) Der **Clinical Investigation Plan (Protokoll Version 12.2)** dokumentiert das ursprüngliche Studiendesign sowie die präspezifizierten Endpunktdefinitionen [2]. Der **Statistical Analysis Plan (Version 1.1)** dokumentiert den ursprünglich vorgesehenen statistischen Analyseplan [3]. Wie vom Sponsor erläutert, werden beide Dokumente getrennt vom **Clinical Study Report** geführt und im CSR referenziert, jedoch nicht vollständig wiedergegeben. Die finalen Analysen einschließlich methodischer Weiterentwicklungen im Rahmen der abschließenden Auswertung sind umfassend im **Clinical Study Report** dokumentiert, der die maßgebliche Dokumentation der tatsächlich durchgeführten Analysen darstellt [1–3]. **4. Relevanz der zusätzlich vorgelegten Informationen** Im Vergleich zu den veröffentlichten Publikationen ermöglicht die nachgereichte Primärdokumentation der Studie eine deutlich höhere Transparenz hinsichtlich der Studiendurchführung, der präspezifizierten Analysen, des Teilnehmerflusses, der Protokollabweichungen, der Therapieadhärenz, der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte sowie der methodischen Berichterstattung. Damit ist die im Stellungnahmeverfahren nun verfügbare Evidenzgrundlage wesentlich umfassender als diejenige, die bei Erstellung des Vorberichts zugrunde lag. **5. Ziel der Stellungnahme** Mit der Vorlage des vollständigen **Clinical Study Report** zusammen mit der ergänzenden Studiendokumentation soll eine umfassende Bewertung der verfügbaren Evidenz ermöglicht werden. Die vorliegende Stellungnahme verfolgt nicht das Ziel, die Studienergebnisse neu zu interpretieren, sondern soll sicherstellen, dass die abschließende Bewertung auf der nun vollständig vorliegenden Primärdokumentation der Studie erfolgen kann.

	Vorgeschlagene Änderung Wir bitten darum, die im Stellungnahmeverfahren nachgereichte vollständige methodische Dokumentation bei der Erstellung des **Abschlussberichts** zu berücksichtigen. Insbesondere bitten wir darum, die in den **Abschnitten 5–9** des **Clinical Study Report** enthaltenen zusätzlichen Informationen zusammen mit dem erläuternden Begleitdokument, das die über die veröffentlichten Publikationen hinaus verfügbaren Informationen beschreibt, bei der Bewertung der Vollständigkeit der verfügbaren Evidenz zu berücksichtigen. Soweit im Vorbericht festgestellt wird, dass die veröffentlichten Publikationen keine umfassende methodische Bewertung ermöglichten, bitten wir darum, diese Feststellung unter Berücksichtigung der nun vorliegenden vollständigen Primärdokumentation der Studie erneut zu würdigen. **Literatur** **[1]** Firstkind Ltd. *Clinical Study Report FSK-VLU-004.* Version 1.0. • Abschnitte 5.1–5.3 (S. 13–15) – Studienziele und präspezifizierte Endpunktdefinitionen. • Abschnitt 6.2, Tabellen 1–2 (S. 18–20) – Studienvisiten und Untersuchungen. • Abschnitt 6.6 (S. 27) – Analysepopulationen. • Abschnitt 8.1, Tabelle 5 (S. 32) – Teilnehmerfluss und Ausschlüsse aus der Per-Protokoll-Population. • Abschnitte 8.1–8.3 (S. 32–45) – Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen. • Abschnitt 9, Tabelle 10 sowie Abbildungen 27–34 (S. 45–50) – Sensitivitätsanalysen. • Anhänge IV–VI (S. 84–90) – Protokolländerungen, Protokollabweichungen und Auflistungen unerwünschter Ereignisse. **[2]** Firstkind Ltd. *Clinical Investigation Plan FSK-VLU-004.* Protokoll Version 12.2. 22. Mai 2020. S. 1–93. **[3]** Firstkind Ltd. *Statistical Analysis Plan FSK-VLU-004.* Version 1.1. 2. Juni 2019. S. 1–25. **[9]** Firstkind Ltd. *Additional Information Provided by the Clinical Study Report (CSR): Narrative Explaining the Additional Information Contained within the CSR Compared with the Published Literature.*

3 **Abschnitt 4.3 – Übersicht über patientenrelevante Endpunkte**	Anmerkung **1. Beobachtung des IQWiG** Im Vorbericht wird festgestellt, dass mehrere patientenrelevante Endpunkte nicht verlässlich bewertet werden konnten, da die veröffentlichten Publikationen keine hinreichend vollständige oder transparente Berichterstattung über die entsprechenden Analysen enthielten. **2. Welche zusätzlichen Informationen die nachgereichte Primärdokumentation der Studie nun bereitstellt** Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen umfassen den vollständigen **Clinical Study Report (CSR)** zur Studie **FSK-VLU-004** [1]. Der CSR stellt die nachgereichte Primärdokumentation der Studie dar und enthält eine wesentlich detailliertere Berichterstattung zu patientenrelevanten Endpunkten, als dies anhand der veröffentlichten Publikationen möglich war. Insbesondere umfasst er: • Angaben zum Teilnehmerfluss sowie zu den präspezifizierten Analysepopulationen (Abschnitt 6.6, S. 27; Abschnitt 8.1, Tabelle 5, S. 32); • vollständige Analysen zur Wundheilung, zum vollständigen Wundverschluss, zu Schmerzen sowie zum **Venous Clinical Severity Score (VCSS)** (Abschnitt 8.1.3.2, Tabelle 7, S. 36); • Analysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des **Cardiff Wound Impact Schedule (CWIS)** sowie des Gesundheitszustands anhand der **EQ-5D-5L Visual Analogue Scale** (Abbildungen 16–22, S. 38–41); • zusätzliche Wundheilungsanalysen der Intention-to-Treat-Population (Abschnitt 8.2.3.1, Abbildungen 23–26, S. 42–44); • vollständige Sicherheitsanalysen (Abschnitt 8.3, Tabelle 9, S. 45); sowie • Sensitivitätsanalysen zu den Wundheilungsendpunkten der Studie (Abschnitt 9, Tabelle 10 sowie Abbildungen 27–34, S. 45–50) [1]. Darüber hinaus wurde zusammen mit dem CSR ein erläuterndes Begleitdokument eingereicht, das diejenigen Bereiche beschreibt, in denen die vollständige Studiendokumentation wesentlich detailliertere Informationen enthält als die veröffentlichten Publikationen. Hierzu zählen unter anderem der Teilnehmerfluss, die Therapieadhärenz, der vollständige Wundverschluss im Nachbeobachtungszeitraum, Schmerzen,

	der **Venous Clinical Severity Score (VCSS)**, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheitsendpunkte [9]. **3. Verhältnis zwischen Clinical Investigation Plan (CIP), Statistical Analysis Plan (SAP) und Clinical Study Report (CSR)** Der **Clinical Investigation Plan (Protokoll Version 12.2)** dokumentiert das ursprüngliche Studiendesign sowie die präspezifizierten Endpunktdefinitionen [2]. Der **Statistical Analysis Plan (Version 1.1)** dokumentiert den ursprünglich vorgesehenen statistischen Analyseplan [3]. Wie vom Sponsor erläutert, werden beide Dokumente getrennt vom **Clinical Study Report** geführt und im CSR referenziert, jedoch nicht vollständig wiedergegeben. Die finalen Analysen einschließlich methodischer Weiterentwicklungen im Rahmen der abschließenden Auswertung sind umfassend im **Clinical Study Report** dokumentiert, der die maßgebliche Dokumentation der tatsächlich durchgeführten Analysen darstellt [1–3]. **4. Relevanz der zusätzlich vorgelegten Informationen** Die nachgereichte Primärdokumentation der Studie ermöglicht eine wesentlich höhere methodische Transparenz hinsichtlich der Bewertung patientenrelevanter Endpunkte, als dies auf Grundlage der veröffentlichten Publikationen allein möglich war. Damit steht im Stellungnahmeverfahren eine erheblich umfassendere Evidenzgrundlage für die Bewertung dieser Endpunkte zur Verfügung, als sie bei der Erstellung des Vorberichts vorlag. **5. Ziel der Stellungnahme** Mit der Vorlage des vollständigen **Clinical Study Report** zusammen mit der ergänzenden Studiendokumentation soll eine umfassende Bewertung der verfügbaren Evidenz ermöglicht werden. Die vorliegende Stellungnahme verfolgt nicht das Ziel, die Studienergebnisse neu zu interpretieren oder eine bestimmte wissenschaftliche Schlussfolgerung vorzugeben, sondern soll sicherstellen, dass die abschließende Bewertung auf der nun vollständig vorliegenden Primärdokumentation der Studie erfolgen kann.

	Vorgeschlagene Änderung Wir bitten darum, die vollständigen Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten, zusammen mit den zusätzlichen Wundheilungsanalysen in **Abschnitt 8.2.3.1** und **Abschnitt 9**, soweit diese für die Interpretation der Gesamtergebnisse zur Wirksamkeit relevant sind, bei der Erstellung des **Abschlussberichts** zu berücksichtigen. Soweit im Vorbericht festgestellt wird, dass patientenrelevante Endpunkte aufgrund einer unvollständigen Berichterstattung in den veröffentlichten Publikationen nicht bewertet werden konnten, bitten wir darum, diese Feststellungen unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten vollständigen Primärdokumentation der Studie erneut zu würdigen. **Literatur** **[1]** Firstkind Ltd. *Clinical Study Report FSK-VLU-004.* Version 1.0. • Abschnitt 6.6 (S. 27) – Analysepopulationen. • Abschnitt 8.1, Tabelle 5 (S. 32) – Teilnehmerfluss und Ausschlüsse aus der Per-Protokoll-Population. • Abschnitt 8.1.3.2, Tabelle 7 (S. 36) – Vollständiger Wundverschluss, Schmerzen und **Venous Clinical Severity Score (VCSS)**. • Abbildungen 16–22 (S. 38–41) – **Cardiff Wound Impact Schedule (CWIS)** und **EQ-5D-5L Visual Analogue Scale**. • Abschnitt 8.2.3.1, Abbildungen 23–26 (S. 42–44) – Wirksamkeitsanalysen der Intention-to-Treat-Population. • Abschnitt 8.3, Tabelle 9 (S. 45) – Sicherheitsanalysen. • Abschnitt 9, Tabelle 10 sowie Abbildungen 27–34 (S. 45–50) – Sensitivitätsanalysen. **[2]** Firstkind Ltd. *Clinical Investigation Plan FSK-VLU-004.* Protokoll Version 12.2. 22. Mai 2020. S. 1–93. **[3]** Firstkind Ltd. *Statistical Analysis Plan FSK-VLU-004.* Version 1.1. 2. Juni 2019. S. 1–25. **[9]** Firstkind Ltd. *Additional Information Provided by the Clinical Study Report (CSR): Narrative Explaining the Additional Information Contained within the CSR Compared with the Published Literature.*

4 **Abschnitt 4.3 – Patientenrelevante Endpunkte** **Endpunkt: Vollständiger Wundverschluss**	Anmerkung: **1. Beobachtung des IQWiG** Im Vorbericht wird festgestellt, dass der Endpunkt **vollständiger Wundverschluss** nicht verlässlich bewertet werden konnte, da die veröffentlichten Publikationen keine ausreichenden Informationen für eine eigenständige Bewertung enthielten. Insbesondere wurden in den veröffentlichten Berichten die absoluten Zahlen der Patientinnen und Patienten mit vollständigem Wundverschluss nicht dargestellt, und die angegebenen Prozentwerte ließen sich nicht mit den entsprechenden Gruppengrößen in Einklang bringen. Darüber hinaus ermöglichten die veröffentlichten Kaplan-Meier-Analysen keine eigenständige Bewertung des vergleichenden Behandlungseffekts. **2. Welche zusätzlichen Informationen die nachgereichte Primärdokumentation der Studie nun bereitstellt** Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen umfassen den vollständigen **Clinical Study Report (CSR)** zur Studie **FSK-VLU-004** [1]. Der CSR stellt die nachgereichte Primärdokumentation der Studie dar und enthält eine wesentlich detailliertere Berichterstattung über die Wirksamkeitsanalysen zur Wundheilung, als dies anhand der veröffentlichten Publikationen möglich war. Insbesondere umfasst er: • Angaben zum Teilnehmerfluss sowie zu den präspezifizierten Analysepopulationen (Abschnitt 8.1, Tabelle 5, S. 32); • Post-hoc-Analysen des **Wound Margin Advance (WMA)** (Abschnitt 8.1.3.1, Abbildungen 12–13, S. 34–35); • Post-hoc-Analysen der **Percentage Area Reduction (PAR)** (Abschnitt 8.1.3.1, Abbildungen 14–15, S. 35–36); • vollständige Analysen zum vollständigen Wundverschluss, zu Schmerzen sowie zum **Venous Clinical Severity Score (VCSS)** (Abschnitt 8.1.3.2, Tabelle 7, S. 36). Das zusammen mit dem CSR eingereichte erläuternde Begleitdokument weist darüber hinaus darauf hin, dass der vollständige Wundverschluss nach drei Monaten zu den Bereichen gehört, in denen die vollständige Studiendokumentation zusätzliche Informationen gegenüber den veröffentlichten Publikationen enthält [9].

	3. Verhältnis zwischen Clinical Investigation Plan (CIP), Statistical Analysis Plan (SAP) und Clinical Study Report (CSR) Der **Clinical Investigation Plan (Protokoll Version 12.2)** dokumentiert das ursprüngliche Studiendesign sowie die präspezifizierten Endpunktdefinitionen [2]. Der **Statistical Analysis Plan (Version 1.1)** dokumentiert den ursprünglich vorgesehenen statistischen Analyseplan [3]. Wie vom Sponsor erläutert, werden beide Dokumente getrennt vom **Clinical Study Report** geführt und im CSR referenziert, jedoch nicht vollständig wiedergegeben. Die finalen Analysen einschließlich methodischer Weiterentwicklungen im Rahmen der abschließenden Auswertung sind umfassend im **Clinical Study Report** dokumentiert, der die maßgebliche Dokumentation der tatsächlich durchgeführten Analysen darstellt [1–3]. **4. Relevanz der zusätzlich vorgelegten Informationen** Die nachgereichte Primärdokumentation der Studie ermöglicht eine wesentlich höhere Transparenz hinsichtlich der Bewertung des vollständigen Wundverschlusses sowie der zugehörigen Wirksamkeitsanalysen, als dies auf Grundlage der veröffentlichten Publikationen allein möglich war. Damit steht im Stellungnahmeverfahren eine erheblich umfassendere Evidenzgrundlage für die Bewertung dieses patientenrelevanten Endpunkts zur Verfügung, als sie bei der Erstellung des Vorberichts vorlag. **5. Ziel der Stellungnahme** Mit der Vorlage des vollständigen **Clinical Study Report** zusammen mit der ergänzenden Studiendokumentation soll eine umfassende Bewertung der verfügbaren Evidenz ermöglicht werden. Die vorliegende Stellungnahme verfolgt nicht das Ziel, die Studienergebnisse neu zu interpretieren oder eine bestimmte wissenschaftliche Schlussfolgerung vorzugeben, sondern soll sicherstellen, dass die abschließende Bewertung auf der nun vollständig vorliegenden Primärdokumentation der Studie erfolgen kann. **Vorgeschlagene Änderung** Wir bitten darum, die vollständigen Analysen zum Endpunkt **vollständiger Wundverschluss**, die in **Abschnitt 8.1.3.2 (Tabelle 7)** dokumentiert sind, zusammen mit den zugehörigen

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
	Wirksamkeitsanalysen in **Abschnitt 8.1.3.1** bei der Erstellung der abschließenden Bewertung zu berücksichtigen. Soweit im Vorbericht festgestellt wird, dass der Endpunkt **vollständiger Wundverschluss** aufgrund einer unvollständigen Berichterstattung in den veröffentlichten Publikationen nicht verlässlich bewertet werden konnte, bitten wir darum, diese Feststellung unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten vollständigen Primärdokumentation der Studie erneut zu würdigen. **Literatur** **[1]** Firstkind Ltd. *Clinical Study Report FSK-VLU-004.* Version 1.0. • Abschnitt 8.1, Tabelle 5 (S. 32) – Teilnehmerfluss und Analysepopulationen. • Abschnitt 8.1.3.1, Abbildungen 12–13 (S. 34–35) – Analysen des **Wound Margin Advance (WMA)**. • Abschnitt 8.1.3.1, Abbildungen 14–15 (S. 35–36) – Post-hoc-Analysen der **Percentage Area Reduction (PAR)**. • Abschnitt 8.1.3.2, Tabelle 7 (S. 36) – Vollständiger Wundverschluss, Schmerzen und **Venous Clinical Severity Score (VCSS)**. **[2]** Firstkind Ltd. *Clinical Investigation Plan FSK-VLU-004.* Protokoll Version 12.2. 22. Mai 2020. S. 1–93. **[3]** Firstkind Ltd. *Statistical Analysis Plan FSK-VLU-004.* Version 1.1. 2. Juni 2019. S. 1–25. **[9]** Firstkind Ltd. *Additional Information Provided by the Clinical Study Report (CSR): Narrative Explaining the Additional Information Contained within the CSR Compared with the Published Literature.*

5 **Abschnitt 4.3 – Patientenrelevante Endpunkte** **Endpunkt: Schmerzen (Visuelle Analogskala, VAS)**	Anmerkung: **1. Beobachtung des IQWiG** Im Vorbericht wird festgestellt, dass der Endpunkt **Schmerzen** nicht verlässlich bewertet werden konnte, da die veröffentlichten Publikationen keine ausreichenden Informationen für eine eigenständige Bewertung des vergleichenden Behandlungseffekts enthielten. Obwohl Schmerzen im Rahmen der Studie erhoben wurden, enthielt die veröffentlichte Publikation keine vollständigen Between-Group-Analysen, die für eine Bewertung erforderlich sind. **2. Welche zusätzlichen Informationen die nachgereichte Primärdokumentation der Studie nun bereitstellt** Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen umfassen den vollständigen **Clinical Study Report (CSR)** zur Studie **FSK-VLU-004** [1]. Der CSR stellt die nachgereichte Primärdokumentation der Studie dar und enthält eine wesentlich detailliertere Berichterstattung zu den Schmerzendpunkten, als dies anhand der veröffentlichten Publikationen möglich war. Insbesondere umfasst er präspezifizierte Analysen der mittels **Visueller Analogskala (VAS)** erhobenen Schmerzen (Abschnitt 8.1.3.2, Tabelle 7, S. 36). Das zusammen mit dem CSR eingereichte erläuternde Begleitdokument weist darüber hinaus darauf hin, dass die Schmerzerhebung zu den patientenrelevanten Endpunkten gehört, für die die vollständige Studiendokumentation wesentlich detailliertere Informationen enthält als die veröffentlichten Publikationen [9]. **3. Verhältnis zwischen Clinical Investigation Plan (CIP), Statistical Analysis Plan (SAP) und Clinical Study Report (CSR)** Der **Clinical Investigation Plan (Protokoll Version 12.2)** dokumentiert das ursprüngliche Studiendesign sowie die präspezifizierten Endpunktdefinitionen [2]. Der **Statistical Analysis Plan (Version 1.1)** dokumentiert den ursprünglich vorgesehenen statistischen Analyseplan [3]. Wie vom Sponsor erläutert, werden beide Dokumente getrennt vom **Clinical Study Report** geführt und im CSR referenziert, jedoch nicht vollständig wiedergegeben. Die finalen Analysen einschließlich methodischer Weiterentwicklungen im Rahmen der abschließenden Auswertung sind umfassend im **Clinical Study Report**

	dokumentiert, der die maßgebliche Dokumentation der tatsächlich durchgeführten Analysen darstellt [1–3]. **4. Relevanz der zusätzlich vorgelegten Informationen** Die nachgereichte Primärdokumentation der Studie ermöglicht eine wesentlich höhere Transparenz hinsichtlich der Bewertung des Endpunkts **Schmerzen**, als dies auf Grundlage der veröffentlichten Publikationen allein möglich war. Damit steht im Stellungnahmeverfahren eine erheblich umfassendere Evidenzgrundlage für die Bewertung dieses patientenrelevanten Endpunkts zur Verfügung, als sie bei der Erstellung des Vorberichts vorlag. **5. Ziel der Stellungnahme** Mit der Vorlage des vollständigen **Clinical Study Report** zusammen mit der ergänzenden Studiendokumentation soll eine umfassende Bewertung der verfügbaren Evidenz ermöglicht werden. Die vorliegende Stellungnahme verfolgt nicht das Ziel, die Studienergebnisse neu zu interpretieren oder eine bestimmte wissenschaftliche Schlussfolgerung vorzugeben, sondern soll sicherstellen, dass die abschließende Bewertung auf der nun vollständig vorliegenden Primärdokumentation der Studie erfolgen kann. **Vorgeschlagene Änderung** Wir bitten darum, die Analysen zum Endpunkt **Schmerzen**, erhoben mittels **Visueller Analogskala (VAS)** und dargestellt in **Abschnitt 8.1.3.2 (Tabelle 7)**, bei der Erstellung der abschließenden Bewertung dieses Endpunkts zu berücksichtigen. Soweit im Vorbericht festgestellt wird, dass der Endpunkt **„Schmerzen“** aufgrund unzureichender vergleichender Analysen in den veröffentlichten Publikationen nicht verlässlich bewertet werden konnte, bitten wir darum, diese Feststellung unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten vollständigen Primärdokumentation der Studie erneut zu würdigen. **Literatur** **[1]** Firstkind Ltd. *Clinical Study Report FSK-VLU-004.* Version 1.0. • Abschnitt 8.1.3.2, Tabelle 7 (S. 36) – Schmerzen (Visuelle Analogskala, VAS).

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
	[2] Firstkind Ltd. *Clinical Investigation Plan FSK-VLU-004.* Protokoll Version 12.2. 22. Mai 2020. S. 1–93. **[3]** Firstkind Ltd. *Statistical Analysis Plan FSK-VLU-004.* Version 1.1. 2. Juni 2019. S. 1–25. **[9]** Firstkind Ltd. *Additional Information Provided by the Clinical Study Report (CSR): Narrative Explaining the Additional Information Contained within the CSR Compared with the Published Literature.*

6 **Endpunkte: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Cardiff Wound Impact Schedule, CWIS) und Gesundheitszustand (EQ-5D-5L Visuelle Analogskala)**	Anmerkung: **1. Beobachtung des IQWiG** Im Vorbericht wird festgestellt, dass die Endpunkte **gesundheitsbezogene Lebensqualität** (*Cardiff Wound Impact Schedule, CWIS*) und **Gesundheitszustand** (*EQ-5D-5L Visuelle Analogskala*) nicht verlässlich bewertet werden konnten, da die veröffentlichten Publikationen weder die zugrunde liegenden Endpunktdaten noch die entsprechenden vergleichenden Analysen enthielten, die für eine eigenständige Bewertung erforderlich sind. **2. Welche zusätzlichen Informationen die nachgereichte Primärdokumentation der Studie nun bereitstellt** Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen umfassen den vollständigen **Clinical Study Report (CSR)** zur Studie **FSK-VLU-004** [1]. Der CSR stellt die nachgereichte Primärdokumentation der Studie dar und enthält eine wesentlich detailliertere Berichterstattung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand, als dies anhand der veröffentlichten Publikationen möglich war. Insbesondere umfasst er präspezifizierte Analysen des **Cardiff Wound Impact Schedule (CWIS)** sowie der **EQ-5D-5L Visuellen Analogskala** (Abschnitt 8.1.3.2, Abbildungen 16–22, S. 38–41). Das zusammen mit dem CSR eingereichte erläuternde Begleitdokument weist darüber hinaus darauf hin, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität und der Gesundheitszustand zu den Endpunkten gehören, für die die vollständige Studiendokumentation wesentlich detailliertere Informationen enthält als die veröffentlichten Publikationen [9]. **3. Verhältnis zwischen Clinical Investigation Plan (CIP), Statistical Analysis Plan (SAP) und Clinical Study Report (CSR)** Der **Clinical Investigation Plan (Protokoll Version 12.2)** dokumentiert das ursprüngliche Studiendesign sowie die präspezifizierten Endpunktdefinitionen [2]. Der **Statistical Analysis Plan (Version 1.1)** dokumentiert den ursprünglich vorgesehenen statistischen Analyseplan [3]. Wie vom Sponsor erläutert, werden beide Dokumente getrennt vom **Clinical Study Report** geführt und im CSR referenziert, jedoch nicht vollständig wiedergegeben. Die finalen Analysen einschließlich methodischer Weiterentwicklungen im Rahmen der abschließenden

	Auswertung sind umfassend im **Clinical Study Report** dokumentiert, der die maßgebliche Dokumentation der tatsächlich durchgeführten Analysen darstellt [1–3]. **4. Relevanz der zusätzlich vorgelegten Informationen** Die nachgereichte Primärdokumentation der Studie ermöglicht eine wesentlich höhere Transparenz hinsichtlich der Bewertung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** und des **patientenberichteten Gesundheitszustands**, als dies auf Grundlage der veröffentlichten Publikationen allein möglich war. Damit steht im Stellungnahmeverfahren eine erheblich umfassendere Evidenzgrundlage für die Bewertung dieser patientenrelevanten Endpunkte zur Verfügung, als sie bei der Erstellung des Vorberichts vorlag. **5. Ziel der Stellungnahme** Mit der Vorlage des vollständigen **Clinical Study Report** zusammen mit der ergänzenden Studiendokumentation soll eine umfassende Bewertung der verfügbaren Evidenz ermöglicht werden. Die vorliegende Stellungnahme verfolgt nicht das Ziel, die Studienergebnisse neu zu interpretieren oder eine bestimmte wissenschaftliche Schlussfolgerung vorzugeben, sondern soll sicherstellen, dass die abschließende Bewertung auf der nun vollständig vorliegenden Primärdokumentation der Studie erfolgen kann. **Vorgeschlagene Änderung** Wir bitten darum, die Analysen zum **Cardiff Wound Impact Schedule (CWIS)** und zur **EQ-5D-5L Visuellen Analogskala**, die in **Abschnitt 8.1.3.2 (Abbildungen 16–22)** dargestellt sind, bei der Erstellung der abschließenden Bewertung dieser Endpunkte zu berücksichtigen. Soweit im Vorbericht festgestellt wird, dass die Endpunkte **gesundheitsbezogene Lebensqualität** und **Gesundheitszustand** aufgrund einer unvollständigen Berichterstattung in den veröffentlichten Publikationen nicht verlässlich bewertet werden konnten, bitten wir darum, diese Feststellungen unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten vollständigen Primärdokumentation der Studie erneut zu würdigen. **Literatur**

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
	[1] Firstkind Ltd. *Clinical Study Report FSK-VLU-004.* Version 1.0. • Abschnitt 8.1.3.2, Abbildungen 16–22 (S. 38–41) – **Cardiff Wound Impact Schedule (CWIS)** und **EQ-5D-5L Visuelle Analogskala**. **[2]** Firstkind Ltd. *Clinical Investigation Plan FSK-VLU-004.* Protokoll Version 12.2. 22. Mai 2020. S. 1–93. **[3]** Firstkind Ltd. *Statistical Analysis Plan FSK-VLU-004.* Version 1.1. 2. Juni 2019. S. 1–25. **[9]** Firstkind Ltd. *Additional Information Provided by the Clinical Study Report (CSR): Narrative Explaining the Additional Information Contained within the CSR Compared with the Published Literature.*

7 **Abschnitt 4.3 – Patientenrelevante Endpunkte** **Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse (AEs), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs), gerätebedingte unerwünschte Ereignisse und Wundinfektionen**	Anmerkung: **1. Beobachtung des IQWiG** Im Vorbericht wird festgestellt, dass das **Sicherheitsprofil** der Intervention nicht verlässlich bewertet werden konnte, da die veröffentlichten Publikationen keine hinreichend vollständige Berichterstattung über die präspezifizierten Sicherheitsendpunkte enthielten. Obwohl unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Wundinfektionen sowie gerätebedingte unerwünschte Ereignisse im Rahmen der Studie erfasst wurden, enthielt die veröffentlichte Publikation nicht die vollständigen Analysen, die für eine eigenständige Bewertung erforderlich sind. **2. Welche zusätzlichen Informationen die nachgereichte Primärdokumentation der Studie nun bereitstellt** Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen umfassen den vollständigen **Clinical Study Report (CSR)** zur Studie **FSK-VLU-004** [1]. Der CSR stellt die nachgereichte Primärdokumentation der Studie dar und enthält eine wesentlich detailliertere Berichterstattung zu den Sicherheitsendpunkten, als dies anhand der veröffentlichten Publikationen möglich war. Insbesondere umfasst er: • vollständige Übersichten zu unerwünschten Ereignissen (AEs), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs), Wundinfektionen sowie gerätebedingten unerwünschten Ereignissen (Abschnitt 8.3, Tabelle 9, S. 45); • Angaben zum Teilnehmerfluss und zur Therapieadhärenz, soweit diese für die Sicherheitsbewertung relevant sind (Abschnitt 8.1, Tabelle 5, S. 32); sowie • vollständige Aufzeichnungen zu Protokollabweichungen und vollständige Auflistungen unerwünschter Ereignisse (Anhänge V–VI, S. 85–90) [1]. Das zusammen mit dem CSR eingereichte erläuternde Begleitdokument weist darüber hinaus darauf hin, dass unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Wundinfektionen sowie gerätebedingte Hautreaktionen zu den Sicherheitsendpunkten gehören, für die die vollständige Studiendokumentation wesentlich detailliertere Informationen enthält als die veröffentlichten Publikationen [9].

	3. Verhältnis zwischen Clinical Investigation Plan (CIP), Statistical Analysis Plan (SAP) und Clinical Study Report (CSR) Der **Clinical Investigation Plan (Protokoll Version 12.2)** dokumentiert das ursprüngliche Studiendesign sowie die präspezifizierten Sicherheitsbewertungen [2]. Der **Statistical Analysis Plan (Version 1.1)** dokumentiert den ursprünglich vorgesehenen statistischen Analyseplan [3]. Wie vom Sponsor erläutert, werden beide Dokumente getrennt vom **Clinical Study Report** geführt und im CSR referenziert, jedoch nicht vollständig wiedergegeben. Die finalen Analysen einschließlich methodischer Weiterentwicklungen im Rahmen der abschließenden Auswertung sind umfassend im **Clinical Study Report** dokumentiert, der die maßgebliche Dokumentation der tatsächlich durchgeführten Analysen darstellt [1–3]. **4. Relevanz der zusätzlich vorgelegten Informationen** Die nachgereichte Primärdokumentation der Studie ermöglicht eine wesentlich höhere Transparenz hinsichtlich der Bewertung unerwünschter Ereignisse und weiterer präspezifizierter Sicherheitsendpunkte, als dies auf Grundlage der veröffentlichten Publikationen allein möglich war. Damit steht im Stellungnahmeverfahren eine erheblich umfassendere Evidenzgrundlage für die Bewertung des Sicherheitsprofils der Intervention zur Verfügung, als sie bei der Erstellung des Vorberichts vorlag. **5. Ziel der Stellungnahme** Mit der Vorlage des vollständigen **Clinical Study Report** zusammen mit der ergänzenden Studiendokumentation soll eine umfassende Bewertung der verfügbaren Evidenz ermöglicht werden. Die vorliegende Stellungnahme verfolgt nicht das Ziel, die Studienergebnisse neu zu interpretieren oder eine bestimmte wissenschaftliche Schlussfolgerung vorzugeben, sondern soll sicherstellen, dass die abschließende Bewertung auf der nun vollständig vorliegenden Primärdokumentation der Studie erfolgen kann. **Vorgeschlagene Änderung** Wir bitten darum, die vollständigen präspezifizierten Sicherheitsanalysen, die in **Abschnitt 8.3 (Tabelle 9)** dargestellt sind, zusammen mit den in den **Anhängen V–VI** des **Clinical**

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
	Study Report enthaltenen Aufzeichnungen zu Protokollabweichungen und den vollständigen Auflistungen unerwünschter Ereignisse bei der Erstellung der abschließenden Bewertung des Sicherheitsprofils zu berücksichtigen. Soweit im Vorbericht festgestellt wird, dass das Sicherheitsprofil aufgrund einer unvollständigen Berichterstattung in den veröffentlichten Publikationen nicht verlässlich bewertet werden konnte, bitten wir darum, diese Feststellung unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten vollständigen Primärdokumentation der Studie erneut zu würdigen. **Literatur** **[1]** Firstkind Ltd. *Clinical Study Report FSK-VLU-004.* Version 1.0. • Abschnitt 8.1, Tabelle 5 (S. 32) – Teilnehmerfluss und Therapieadhärenz. • Abschnitt 8.3, Tabelle 9 (S. 45) – Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Wundinfektionen und gerätebedingte unerwünschte Ereignisse. • **Anhang V** (S. 85–88) – Protokollabweichungen. • **Anhang VI** (S. 89–90) – Vollständige Auflistungen unerwünschter Ereignisse. **[2]** Firstkind Ltd. *Clinical Investigation Plan FSK-VLU-004.* Protokoll Version 12.2. 22. Mai 2020. S. 1–93. **[3]** Firstkind Ltd. *Statistical Analysis Plan FSK-VLU-004.* Version 1.1. 2. Juni 2019. S. 1–25. **[9]** Firstkind Ltd. *Additional Information Provided by the Clinical Study Report (CSR): Narrative Explaining the Additional Information Contained within the CSR Compared with the Published Literature.*

8 **Abschnitt 4.4 – Bewertung des Ausmaßes nicht veröffentlichter Daten** **Abschnitt 5 – Diskussion (Konsistenz und Vollständigkeit der verfügbaren Evidenz)**	Anmerkung: **1. Beobachtung des IQWiG** Im Vorbericht werden Einschränkungen der verfügbaren Evidenz beschrieben, die auf eine unvollständige Berichterstattung in den veröffentlichten Publikationen zurückzuführen sind. Insbesondere wurden methodische Details, Wirksamkeitsanalysen, Sicherheitsendpunkte sowie Angaben zum Teilnehmerfluss nicht umfassend berichtet, wodurch die Interpretation mehrerer patientenrelevanter Endpunkte eingeschränkt wurde. **2. Welche zusätzlichen Informationen die nachgereichte Primärdokumentation der Studie nun bereitstellt** Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen umfassen den vollständigen **Clinical Study Report (CSR)** zur Studie **FSK-VLU-004** [1]. Der CSR stellt die nachgereichte Primärdokumentation der Studie dar und enthält eine wesentlich detailliertere Berichterstattung als die veröffentlichten Publikationen. Insbesondere umfasst er: • die vollständige Studienmethodik sowie die präspezifizierten Endpunktdefinitionen (Abschnitte 5.1–5.3, S. 13–15); • Untersuchungs- und Bewertungszeitpunkte der Studienteilnehmer sowie Studienabläufe (Abschnitt 6.2, Tabellen 1–2, S. 18–20); • präspezifizierte Analysepopulationen (Abschnitt 6.6, S. 27); • vollständige Wirksamkeitsanalysen (Abschnitte 8.1–8.2, S. 32–44); • vollständige Sicherheitsanalysen (Abschnitt 8.3, Tabelle 9, S. 45); • Sensitivitätsanalysen zur Unterstützung der Interpretation der Studienergebnisse (Abschnitt 9, Tabelle 10 sowie Abbildungen 27–34, S. 45–50); sowie • Protokolländerungen, Protokollabweichungen und die vollständige Dokumentation unerwünschter Ereignisse (Anhänge IV–VI, S. 84–90) [1]. Das zusammen mit dem CSR eingereichte erläuternde Begleitdokument beschreibt darüber hinaus die zusätzlichen Informationen, die die vollständige Studiendokumentation im Vergleich zu den veröffentlichten Publikationen enthält. Hierzu zählen unter anderem der Teilnehmerfluss, die

	Therapieadhärenz, der vollständige Wundverschluss im Nachbeobachtungszeitraum, Schmerzen, der **Venous Clinical Severity Score (VCSS)**, die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheitsendpunkte [9]. **3. Verhältnis zwischen Clinical Investigation Plan (CIP), Statistical Analysis Plan (SAP) und Clinical Study Report (CSR)** Der **Clinical Investigation Plan (Protokoll Version 12.2)** dokumentiert das ursprüngliche Studiendesign sowie die präspezifizierten Endpunktdefinitionen [2]. Der **Statistical Analysis Plan (Version 1.1)** dokumentiert den ursprünglich vorgesehenen statistischen Analyseplan [3]. Wie vom Sponsor erläutert, werden beide Dokumente getrennt vom **Clinical Study Report** geführt und im CSR referenziert, jedoch nicht vollständig wiedergegeben. Die finalen Analysen einschließlich methodischer Weiterentwicklungen im Rahmen der abschließenden Auswertung sind umfassend im **Clinical Study Report** dokumentiert, der die maßgebliche Dokumentation der tatsächlich durchgeführten Analysen darstellt [1–3]. **4. Relevanz der zusätzlich vorgelegten Informationen** Die nachgereichte Primärdokumentation der Studie ermöglicht eine wesentlich höhere methodische Transparenz, als dies auf Grundlage der veröffentlichten Publikationen allein möglich war. Damit steht im Stellungnahmeverfahren eine erheblich umfassendere Evidenzgrundlage für die Bewertung der Konsistenz, Vollständigkeit und Interpretierbarkeit der verfügbaren Evidenz zur Verfügung, als sie bei der Erstellung des Vorberichts vorlag. **5. Ziel der Stellungnahme** Mit der Vorlage des vollständigen **Clinical Study Report** zusammen mit der ergänzenden Studiendokumentation soll eine umfassende Bewertung der verfügbaren Evidenz ermöglicht werden. Die vorliegende Stellungnahme verfolgt nicht das Ziel, die Studienergebnisse neu zu interpretieren oder eine bestimmte wissenschaftliche Schlussfolgerung vorzugeben, sondern soll sicherstellen, dass die abschließende Bewertung auf der nun vollständig vorliegenden Primärdokumentation der Studie erfolgen kann.

	Vorgeschlagene Änderung Wir bitten darum, die in den **Abschnitten 5–9** des **Clinical Study Report** enthaltenen vollständigen methodischen Informationen zusammen mit dem erläuternden Begleitdokument bei der Erstellung des **Abschlussberichts** zu berücksichtigen, wenn die Vollständigkeit und Konsistenz der verfügbaren Evidenz bewertet werden. Soweit im Vorbericht Einschränkungen beschrieben werden, die auf einer unvollständigen Berichterstattung in den veröffentlichten Publikationen beruhen, bitten wir darum, diese Feststellungen unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten vollständigen Primärdokumentation der Studie erneut zu würdigen. **Literatur** **[1]** Firstkind Ltd. *Clinical Study Report FSK-VLU-004.* Version 1.0. • Abschnitte 5.1–5.3 (S. 13–15) – Studienziele und präspezifizierte Endpunktdefinitionen. • Abschnitt 6.2, Tabellen 1–2 (S. 18–20) – Studienvisiten und Untersuchungen. • Abschnitt 6.6 (S. 27) – Analysepopulationen. • Abschnitte 8.1–8.2 (S. 32–44) – Wirksamkeitsanalysen. • Abschnitt 8.3, Tabelle 9 (S. 45) – Sicherheitsanalysen. • Abschnitt 9, Tabelle 10 sowie Abbildungen 27–34 (S. 45–50) – Sensitivitätsanalysen. • Anhänge IV–VI (S. 84–90) – Protokolländerungen, Protokollabweichungen und Dokumentation unerwünschter Ereignisse. **[2]** Firstkind Ltd. *Clinical Investigation Plan FSK-VLU-004.* Protokoll Version 12.2. 22. Mai 2020. S. 1–93. **[3]** Firstkind Ltd. *Statistical Analysis Plan FSK-VLU-004.* Version 1.1. 2. Juni 2019. S. 1–25. **[9]** Firstkind Ltd. *Additional Information Provided by the Clinical Study Report (CSR): Narrative Explaining the Additional Information Contained within the CSR Compared with the Published Literature.*
9 **Abschnitt 5 – Diskussion** **Abschnitt 4.3 – Patientenrelevante Endpunkte**	Anmerkung: **1. Beobachtung des IQWiG** Im Vorbericht wird darauf hingewiesen, dass Analysen zur Beschreibung des **Wundheilungsverlaufs**, einschließlich der Analysen zum **Wound Margin Advance (WMA)** und der **Post-hoc-Analysen der Percentage Area Reduction (PAR)**, nicht als

Thema: Interpretation der Analysen zum Wundheilungsverlauf	patientenrelevante Endpunkte angesehen werden können und deshalb nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Darüber hinaus wird ausgeführt, dass diese Analysen den vollständigen Wundverschluss als primären Endpunkt nicht ersetzen können. **2. Welche zusätzlichen Informationen die nachgereichte Primärdokumentation der Studie nun bereitstellt** Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen umfassen den vollständigen **Clinical Study Report (CSR)** zur Studie **FSK-VLU-004** [1]. Der CSR stellt die nachgereichte Primärdokumentation der Studie dar und enthält umfassende Analysen zum Wundheilungsverlauf, darunter: • Analysen des **Wound Margin Advance (WMA)** (Abschnitt 8.1.3.1, Abbildungen 12–13, S. 34–35); • **Post-hoc-Analysen der Percentage Area Reduction (PAR)** (Abschnitt 8.1.3.1, Abbildungen 14–15, S. 35–36); • entsprechende Analysen der **Intention-to-Treat-Population** (Abschnitt 8.2.3.1, Abbildungen 23–26, S. 42–44); sowie • Sensitivitätsanalysen zur Unterstützung der Interpretation der Wirksamkeitsergebnisse (Abschnitt 9, Tabelle 10 sowie Abbildungen 27–34, S. 45–50) [1]. Wie vom Sponsor erläutert, beruhen die im **Clinical Study Report** dokumentierten finalen Analysen des Wundheilungsverlaufs auf der von **Vidal et al.** beschriebenen Methode zur linearen Bestimmung der Wundheilungsrate [8]. Diese Methodik wurde im Rahmen der finalen Analysen angewendet und ist im CSR vollständig dokumentiert. **3. Verhältnis zwischen Clinical Investigation Plan (CIP), Statistical Analysis Plan (SAP) und Clinical Study Report (CSR)** Der **Clinical Investigation Plan (Protokoll Version 12.2)** dokumentiert das ursprüngliche Studiendesign sowie die präspezifizierten Endpunktdefinitionen [2]. Der **Statistical Analysis Plan (Version 1.1)** dokumentiert den ursprünglich vorgesehenen statistischen Analyseplan [3]. Wie vom Sponsor erläutert, werden beide Dokumente getrennt vom **Clinical Study Report** geführt und im CSR referenziert, jedoch nicht vollständig wiedergegeben. Die finalen Analysen einschließlich methodischer Weiterentwicklungen sowie der für die abschließenden

	statistischen Analysen angewandten Methodik zur Analyse des Wundheilungsverlaufs sind umfassend im **Clinical Study Report** dokumentiert, der die maßgebliche Dokumentation der tatsächlich durchgeführten Analysen darstellt [1–3]. **4. Relevanz der zusätzlich vorgelegten Informationen** Mit der Vorlage dieser Analysen soll **nicht** vorgeschlagen werden, Kenngrößen des Wundheilungsverlaufs als Ersatz für patientenrelevante klinische Endpunkte wie den vollständigen Wundverschluss heranzuziehen. Vielmehr zeigt die zusätzlich vorgelegte Dokumentation, dass die nachgereichte Primärdokumentation der Studie wesentlich detailliertere Informationen zum Verlauf der Wundheilung enthält, als dies anhand der veröffentlichten Publikationen möglich war. Diese Analysen können daher zusätzliche Informationen für die Interpretation des beobachteten Wundheilungsverlaufs im Zusammenhang mit den in der Studie bewerteten patientenrelevanten Endpunkten liefern. Der in den finalen Analysen angewandte methodische Ansatz steht im Einklang mit der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur zur quantitativen Bewertung des Wundheilungsverlaufs, einschließlich der Arbeiten von **Gelfand et al.**, **Gorin et al.** und **Vidal et al.** [6–8]. **5. Ziel der Stellungnahme** Mit der Vorlage der vollständigen Analysen zum Wundheilungsverlauf soll sichergestellt werden, dass die abschließende Bewertung auf der nun vollständig vorliegenden Primärdokumentation der Studie erfolgen kann. Die vorliegende Stellungnahme verfolgt nicht das Ziel, die vom IQWiG herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte zu ersetzen oder neu zu definieren. Vielmehr werden die im **Clinical Study Report** verfügbaren vollständigen Wirksamkeitsanalysen respektvoll zur Verfügung gestellt, um eine umfassende Interpretation der Studienergebnisse zu unterstützen. **Vorgeschlagene Änderung** Wir bitten darum, die in **Abschnitt 8.1.3.1 (Abbildungen 12–15)**, **Abschnitt 8.2.3.1 (Abbildungen 23–26)** sowie **Abschnitt 9** des **Clinical Study Report** dargestellten Analysen zum Wundheilungsverlauf als ergänzende Informationen zur Beschreibung des Wundheilungsverlaufs während der Studie zu berücksichtigen.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
	Soweit im Vorbericht Analysen zum Wundheilungsverlauf erörtert werden, bitten wir darum, diese Analysen im Zusammenhang mit der nun vollständig vorliegenden Primärdokumentation der Studie zu würdigen, wobei anerkannt wird, dass sie die in der Studie bewerteten patientenrelevanten Endpunkte ergänzen und nicht ersetzen sollen. **Literatur** **[1]** Firstkind Ltd. *Clinical Study Report FSK-VLU-004.* Version 1.0. • Abschnitt 8.1.3.1, Abbildungen 12–13 (S. 34–35) – Analysen des **Wound Margin Advance (WMA)**. • Abschnitt 8.1.3.1, Abbildungen 14–15 (S. 35–36) – **Post-hoc-Analysen der Percentage Area Reduction (PAR)**. • Abschnitt 8.2.3.1, Abbildungen 23–26 (S. 42–44) – Analysen der **Intention-to-Treat-Population**. • Abschnitt 9, Tabelle 10 sowie Abbildungen 27–34 (S. 45–50) – Sensitivitätsanalysen. **[2]** Firstkind Ltd. *Clinical Investigation Plan FSK-VLU-004.* Protokoll Version 12.2. 22. Mai 2020. S. 1–93. **[3]** Firstkind Ltd. *Statistical Analysis Plan FSK-VLU-004.* Version 1.1. 2. Juni 2019. S. 1–25. **[6]** Gelfand JM, Hoffstad O, Margolis DJ. *Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers.* J Invest Dermatol. 2002;119(6):1420–1425. **[7]** Gorin DR, Cordts PR, LaMorte WW, Manzoian JO. *The influence of wound geometry on the measurement of wound healing rates in clinical trials.* J Vasc Surg. 1996;23(3):524–528. **[8]** Vidal A, Mendieta Zerón H, Giacaman I, et al. *A simple mathematical model for wound closure evaluation.* J Am Coll Clin Wound Spec. 2016;7(1–3):40–49.

10 **Abschnitt 4.3 – Patientenrelevante Endpunkte** **Abschnitt 5 – Interpretation der Ergebnisse** **Thema: Between-Group-Analysen und Interpretation der Studienergebnisse**	Anmerkung: **1. Beobachtung des IQWiG** Im Vorbericht wird festgestellt, dass mehrere Wirksamkeitsendpunkte nicht verlässlich interpretiert werden konnten, da die veröffentlichten Publikationen die für eine eigenständige Bewertung erforderlichen vollständigen statistischen Analysen nicht enthielten. Insbesondere wurden **Between-Group-Analysen** sowie die entsprechenden statistischen Auswertungen für mehrere patientenrelevante Endpunkte nicht umfassend dargestellt. **2. Welche zusätzlichen Informationen die nachgereichte Primärdokumentation der Studie nun bereitstellt** Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen umfassen den vollständigen **Clinical Study Report (CSR)** zur Studie **FSK-VLU-004** [1]. Der CSR stellt die nachgereichte Primärdokumentation der Studie dar und enthält eine wesentlich umfassendere statistische Berichterstattung, als dies anhand der veröffentlichten Publikationen möglich war. Insbesondere umfasst er: • präspezifizierte Wirksamkeitsanalysen sowohl für die **Per-Protokoll-Population** als auch für die **Intention-to-Treat-Population** (Abschnitte 8.1–8.2, S. 32–44); • Analysen zum vollständigen Wundverschluss, zu Schmerzen sowie zum **Venous Clinical Severity Score (VCSS)** (Abschnitt 8.1.3.2, Tabelle 7, S. 36); • Analysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustands (Abbildungen 16–22, S. 38–41); • vollständige Analysen zum Wundheilungsverlauf (Abbildungen 12–15 sowie Abbildungen 23–26, S. 34–44); sowie • Sensitivitätsanalysen zur Unterstützung der Interpretation der Wirksamkeitsergebnisse (Abschnitt 9, Tabelle 10 sowie Abbildungen 27–34, S. 45–50) [1]. Diese Analysen stellen die vollständige statistische Dokumentation zur Interpretation der Studienergebnisse bereit und gehen deutlich über die verkürzte Berichterstattung in den veröffentlichten Publikationen hinaus. **3. Verhältnis zwischen Clinical Investigation Plan (CIP), Statistical Analysis Plan (SAP) und Clinical Study Report (CSR)**

	Der **Clinical Investigation Plan (Protokoll Version 12.2)** dokumentiert das ursprüngliche Studiendesign sowie die präspezifizierten Endpunktdefinitionen [2]. Der **Statistical Analysis Plan (Version 1.1)** dokumentiert den ursprünglich vorgesehenen statistischen Analyseplan [3]. Wie vom Sponsor erläutert, werden beide Dokumente getrennt vom **Clinical Study Report** geführt und im CSR referenziert, jedoch nicht vollständig wiedergegeben. Die finalen Analysen einschließlich methodischer Weiterentwicklungen sowie der letztlich für die Bewertung der Studienendpunkte angewandten statistischen Methodik sind umfassend im **Clinical Study Report** dokumentiert, der die maßgebliche Dokumentation der tatsächlich durchgeführten Analysen darstellt [1–3]. **4. Relevanz der zusätzlich vorgelegten Informationen** Die nachgereichte Primärdokumentation der Studie ermöglicht eine wesentlich höhere Transparenz hinsichtlich der statistischen Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte, als dies auf Grundlage der veröffentlichten Publikationen allein möglich war. Damit steht im Stellungnahmeverfahren eine erheblich umfassendere Evidenzgrundlage für die Interpretation der berichteten Behandlungseffekte und ihrer statistischen Auswertung zur Verfügung, als sie bei der Erstellung des Vorberichts vorlag. **5. Ziel der Stellungnahme** Mit der Vorlage des vollständigen **Clinical Study Report** zusammen mit der ergänzenden Studiendokumentation soll eine umfassende Bewertung der verfügbaren Evidenz ermöglicht werden. Die vorliegende Stellungnahme verfolgt nicht das Ziel, die statistischen Ergebnisse neu zu interpretieren oder eine bestimmte wissenschaftliche Schlussfolgerung vorzugeben, sondern soll sicherstellen, dass die abschließende Bewertung auf der nun vollständig vorliegenden Primärdokumentation der Studie erfolgen kann. **Vorgeschlagene Änderung** Wir bitten darum, die in den **Abschnitten 8.1–8.2**, **Abschnitt 8.1.3.2 (Tabelle 7)**, **Abbildungen 12–26** sowie **Abschnitt 9** des **Clinical Study Report** dokumentierten vollständigen

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
	statistischen Analysen bei der Erstellung der abschließenden Bewertung zu berücksichtigen. Soweit im Vorbericht festgestellt wird, dass Wirksamkeitsendpunkte aufgrund einer unvollständigen statistischen Berichterstattung in den veröffentlichten Publikationen nicht vollständig interpretiert werden konnten, bitten wir darum, diese Feststellungen unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten vollständigen Primärdokumentation der Studie erneut zu würdigen. **Literatur** **[1]** Firstkind Ltd. *Clinical Study Report FSK-VLU-004.* Version 1.0. • Abschnitte 8.1–8.2 (S. 32–44) – Vollständige Wirksamkeitsanalysen. • Abschnitt 8.1.3.2, Tabelle 7 (S. 36) – Vollständiger Wundverschluss, Schmerzen und **Venous Clinical Severity Score (VCSS)**. • Abbildungen 16–22 (S. 38–41) – **Cardiff Wound Impact Schedule (CWIS)** und **EQ-5D-5L Visuelle Analogskala**. • Abbildungen 12–15 sowie Abbildungen 23–26 (S. 34–44) – Analysen zum Wundheilungsverlauf. • Abschnitt 9, Tabelle 10 sowie Abbildungen 27–34 (S. 45–50) – Sensitivitätsanalysen. **[2]** Firstkind Ltd. *Clinical Investigation Plan FSK-VLU-004.* Protokoll Version 12.2. 22. Mai 2020. S. 1–93. **[3]** Firstkind Ltd. *Statistical Analysis Plan FSK-VLU-004.* Version 1.1. 2. Juni 2019. S. 1–2.

11 **Abschnitt 5 – Diskussion** **Thema: Einordnung der vollständigen Primärdokumentation der Studie im Verhältnis zu den veröffentlichten Publikationen**	Anmerkung: **1. Beobachtung des IQWiG** Der Vorbericht beruhte notwendigerweise auf den veröffentlichten Publikationen sowie den im Rahmen des Bewertungsverfahrens verfügbaren Studiendokumenten. Folglich konnten mehrere methodische Aspekte und patientenrelevante Endpunkte nicht vollständig bewertet werden, da die entsprechenden Informationen in den veröffentlichten Publikationen nicht verfügbar waren. **2. Welche zusätzlichen Informationen die nachgereichte Primärdokumentation der Studie nun bereitstellt** Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen umfassen den vollständigen **Clinical Study Report (CSR)** zur Studie **FSK-VLU-004** [1]. Der CSR stellt die nachgereichte Primärdokumentation der Studie dar und enthält umfassende Informationen zur Studiendurchführung, zum Teilnehmerfluss, zu den präspezifizierten Analysen, zu den Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten sowie zur methodischen Berichterstattung, die über den Detaillierungsgrad der veröffentlichten Publikationen hinausgehen. Zur Erleichterung der Prüfung dieser zusätzlichen Informationen wurde ein erläuterndes Begleitdokument eingereicht, das die Bereiche systematisch beschreibt, in denen der CSR die veröffentlichten Publikationen ergänzt. Hierzu zählen insbesondere: • Teilnehmerfluss und Protokollabweichungen; • Therapieadhärenz; • vollständiger Wundverschluss im Nachbeobachtungszeitraum; • Schmerzendpunkte; • **Venous Clinical Severity Score (VCSS)**; • gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand; • unerwünschte Ereignisse sowie gerätebedingte Sicherheitsendpunkte; sowie • die vollständigen Wirksamkeits- und Sensitivitätsanalysen [9]. **3. Verhältnis zwischen Clinical Investigation Plan (CIP), Statistical Analysis Plan (SAP) und Clinical Study Report (CSR)**

	Der **Clinical Investigation Plan (Protokoll Version 12.2)** dokumentiert das ursprüngliche Studiendesign sowie die präspezifizierten Endpunktdefinitionen [2]. Der **Statistical Analysis Plan (Version 1.1)** dokumentiert den ursprünglich vorgesehenen statistischen Analyseplan [3]. Wie vom Sponsor erläutert, werden beide Dokumente getrennt vom **Clinical Study Report** geführt und im CSR referenziert, jedoch nicht vollständig wiedergegeben. Die finalen Analysen einschließlich methodischer Weiterentwicklungen sind umfassend im **Clinical Study Report** dokumentiert, der die maßgebliche Dokumentation der tatsächlich durchgeführten Analysen darstellt [1–3]. **4. Relevanz der zusätzlich vorgelegten Informationen** Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten zusätzlichen Unterlagen ersetzen nicht die veröffentlichten Publikationen. Vielmehr ergänzen sie die veröffentlichte Evidenz, indem sie die Primärdokumentation der Studie bereitstellen, auf der die Publikationen basieren. Der vollständige **Clinical Study Report** ermöglicht dadurch eine höhere methodische Transparenz und eine umfassendere Einordnung der veröffentlichten Ergebnisse, als dies zum Zeitpunkt der Erstellung des Vorberichts möglich war. **5. Ziel der Stellungnahme** Mit der Vorlage des vollständigen **Clinical Study Report** zusammen mit dem erläuternden Begleitdokument und der ergänzenden Studiendokumentation soll sichergestellt werden, dass die abschließende Bewertung auf der derzeit umfassendsten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenzgrundlage erfolgen kann. Die vorliegende Stellungnahme verfolgt nicht das Ziel, die veröffentlichten Publikationen neu zu interpretieren oder eine bestimmte wissenschaftliche Schlussfolgerung vorzugeben, sondern soll die Prüfung der nun vollständig vorliegenden Primärdokumentation der Studie ermöglichen. **Vorgeschlagene Änderung** Wir bitten darum, den vollständigen **Clinical Study Report** zusammen mit dem erläuternden Begleitdokument und der ergänzenden Studiendokumentation bei der Erstellung des **Abschlussberichts** ergänzend zu den veröffentlichten Publikationen zu berücksichtigen.

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
	Insbesondere bitten wir darum, die nachgereichte Primärdokumentation der Studie sowie das erläuternde Begleitdokument, das die im **Clinical Study Report** über die veröffentlichten Publikationen hinaus enthaltenen Informationen beschreibt, bei der Interpretation der veröffentlichten Evidenz zu berücksichtigen. Soweit im Vorbericht Einschränkungen beschrieben werden, die auf einer verkürzten Berichterstattung in den veröffentlichten Publikationen beruhen, bitten wir darum, diese Feststellungen unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten vollständigen Primärdokumentation der Studie erneut zu würdigen. **Literatur** **[1]** Firstkind Ltd. *Clinical Study Report FSK-VLU-004.* Version 1.0. • Abschnitte 5–9 (S. 13–50) – Studienmethodik, Wirksamkeitsanalysen, Sicherheitsanalysen und Sensitivitätsanalysen. • Anhänge IV–VI (S. 84–90) – Protokolländerungen, Protokollabweichungen und Dokumentation unerwünschter Ereignisse. **[2]** Firstkind Ltd. *Clinical Investigation Plan FSK-VLU-004.* Protokoll Version 12.2. 22. Mai 2020. S. 1–93. **[3]** Firstkind Ltd. *Statistical Analysis Plan FSK-VLU-004.* Version 1.1. 2. Juni 2019. S. 1–25. **[9]** Firstkind Ltd. *Additional Information Provided by the Clinical Study Report (CSR): Narrative Explaining the Additional Information Contained within the CSR Compared with the Published Literature.*

12 **Abschnitt 6 – Schlussfolgerungen** **Thema: Gesamtbewertung von Nutzen, Schaden und Potenzial**	Anmerkung: **1. Beobachtung des IQWiG** Im Vorbericht wird festgestellt, dass auf Grundlage der im Bewertungsverfahren verfügbaren Evidenz keine Schlussfolgerungen zu **Nutzen, Schaden oder Potenzial** gezogen werden konnten, da wesentliche methodische Informationen und Endpunktdaten nicht verfügbar waren. **2. Welche zusätzlichen Informationen die nachgereichte Primärdokumentation der Studie nun bereitstellt** Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen umfassen den vollständigen **Clinical Study Report (CSR)** zusammen mit der ergänzenden Studiendokumentation und erläuternden Begleitunterlagen [1–3, 9]. Diese Unterlagen stellen zusammen die nachgereichte Primärdokumentation der Studie **FSK-VLU-004** dar und erweitern die über die veröffentlichten Publikationen hinaus verfügbare Evidenz in erheblichem Umfang. Sie enthalten umfassende Informationen zu: • der Studienmethodik und den präspezifizierten Endpunktdefinitionen; • dem Teilnehmerfluss und den Analysepopulationen; • den Wirksamkeitsanalysen; • den patientenberichteten Endpunkten; • den Sicherheitsendpunkten; • den Sensitivitätsanalysen; • Protokolländerungen und Protokollabweichungen; sowie • den erläuternden Begleitunterlagen, welche die im **Clinical Study Report** gegenüber den veröffentlichten Publikationen zusätzlich enthaltenen Informationen beschreiben [1, 9]. **3. Verhältnis zwischen Clinical Investigation Plan (CIP), Statistical Analysis Plan (SAP) und Clinical Study Report (CSR)** Der **Clinical Investigation Plan (Protokoll Version 12.2)** dokumentiert das ursprüngliche Studiendesign sowie die präspezifizierten Endpunktdefinitionen [2]. Der **Statistical Analysis Plan (Version 1.1)** dokumentiert den ursprünglich vorgesehenen statistischen Analyseplan [3]. Wie vom Sponsor erläutert, werden beide Dokumente getrennt vom **Clinical Study Report** geführt und im CSR referenziert, jedoch nicht vollständig wiedergegeben.

	Die finalen Analysen einschließlich methodischer Weiterentwicklungen sind umfassend im **Clinical Study Report** dokumentiert, der die maßgebliche Dokumentation der tatsächlich durchgeführten Analysen darstellt [1–3]. **4. Relevanz der zusätzlich vorgelegten Informationen** Die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen ermöglichen eine wesentlich höhere methodische Transparenz, als sie bei der Erstellung des Vorberichts zur Verfügung stand. Die nachgereichte Primärdokumentation der Studie kann daher die Einordnung der veröffentlichten Ergebnisse unterstützen, indem sie Zugang zur vollständigen Studienmethodik, zu den vollständigen Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen sowie zu den zugrunde liegenden Studiendokumenten ermöglicht, auf denen die veröffentlichten Publikationen basieren. Mit der Vorlage dieser Unterlagen wird weder beabsichtigt, die im Bewertungsverfahren berücksichtigten präspezifizierten patientenrelevanten Endpunkte zu verändern, noch eine bestimmte wissenschaftliche Schlussfolgerung vorzugeben. Vielmehr soll sichergestellt werden, dass die abschließende Bewertung auf der derzeit umfassendsten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenzgrundlage erfolgen kann. **5. Ziel der Stellungnahme** Mit der Vorlage der vollständigen Primärdokumentation der Studie soll eine umfassende und transparente Bewertung der verfügbaren Evidenz unterstützt werden. Der eingereichte **Patient Selection Pathway** dient ausschließlich der Erläuterung des klinischen Kontexts, in dem die Intervention innerhalb der Studie untersucht wurde. Er ist nicht dazu bestimmt, die im vorliegenden Stellungnahmeverfahren bewertete Indikation neu zu definieren. Es ist zu hoffen, dass die zusätzlich vorgelegten Unterlagen das IQWiG bei der Erstellung des Abschlussberichts unterstützen, indem sie die Berücksichtigung des nun im Stellungnahmeverfahren vollständig verfügbaren Evidenzpakets ermöglichen. **Vorgeschlagene Änderung** Wir bitten darum, den vollständigen **Clinical Study Report** zusammen mit dem ergänzenden **Clinical Investigation Plan**, dem **Statistical Analysis Plan** sowie den im Stellungnahmeverfahren eingereichten erläuternden

Kapitel / Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Alle Volltexte der Literaturstellen, die zitiert werden, müssen als PDF-Dateien eindeutig benannt, im Online-Formular hochgeladen werden.*
	Begleitunterlagen bei der Erstellung des Abschlussberichts in ihrer Gesamtheit zu berücksichtigen. Insbesondere bitten wir darum, die in den **Abschnitten 5–9** sowie den **Anhängen IV–VI** des **Clinical Study Report** enthaltene vollständige methodische Dokumentation, die Wirksamkeitsanalysen, die patientenberichteten Endpunkte, die Sicherheitsanalysen, die Sensitivitätsanalysen sowie die ergänzenden erläuternden Unterlagen bei der Erstellung der abschließenden Bewertung zu berücksichtigen. Soweit die Schlussfolgerungen des Vorberichts notwendigerweise auf einer unvollständigen Primärdokumentation der Studie beruhten, bitten wir darum, diese Schlussfolgerungen unter Berücksichtigung des nun im Stellungnahmeverfahren vollständig verfügbaren Evidenzpakets erneut zu würdigen. **Literatur** **[1]** Firstkind Ltd. *Clinical Study Report FSK-VLU-004.* Version 1.0. • Abschnitte 5–9 (S. 13–50) – Studienmethodik, Wirksamkeitsanalysen, Sicherheitsanalysen und Sensitivitätsanalysen. • Anhänge IV–VI (S. 84–90) – Protokolländerungen, Protokollabweichungen und Dokumentation unerwünschter Ereignisse. **[2]** Firstkind Ltd. *Clinical Investigation Plan FSK-VLU-004.* Protokoll Version 12.2. 22. Mai 2020. S. 1–93. **[3]** Firstkind Ltd. *Statistical Analysis Plan FSK-VLU-004.* Version 1.1. 2. Juni 2019. S. 1–25. **[9]** Firstkind Ltd. *Additional Information Provided by the Clinical Study Report (CSR): Narrative Explaining the Additional Information Contained within the CSR Compared with the Published Literature.*

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1 Primärdokumentation zur Studie

[1] Firstkind Ltd. *Clinical Study Report FSK-VLU-004.* Version 1.0. 22 June 2023.
[2] Firstkind Ltd. *Clinical Investigation Plan FSK-VLU-004.* Protocol Version 12.2. 22 May 2020. pp. 1–93.
[3] Firstkind Ltd. *Statistical Analysis Plan FSK-VLU-004.* Version 1.1. 2 June 2019. S. 1–25.

2 Veröffentlichte klinische Evidenz

[4] Bull RH, Clements D, Collarte AJ, Harding KG. *The impact of a new intervention for venous leg ulcers: a within-patient controlled trial.* Int Wound J. 2023;20(6):2260–2268. doi:10.1111/iwj.14107.
[5] Murray H, Duong R, Bain DS. *Healing rate and time to closure of venous leg ulcers: a real-world service evaluation of neuromuscular electrostimulation as an adjunct to compression therapy.* Adv Skin Wound Care. 2025;38(5):246–250. doi:10.1097/ASW.0000000000000299.

3 Methodische Literatur

[6] Gelfand JM, Hoffstad O, Margolis DJ. *Surrogate endpoints for the treatment of venous leg ulcers.* J Invest Dermatol. 2002;119(6):1420–1425.
[7] Gorin DR, Cordts PR, LaMorte WW, Manzoian JO. *The influence of wound geometry on the measurement of wound healing rates in clinical trials.* J Vasc Surg. 1996;23(3):524–528. doi:10.1016/S0741-5214(96)80021-8.
[8] Vidal A, Mendieta Zerón H, Giacaman I, et al. *A simple mathematical model for wound closure evaluation.* J Am Coll Clin Wound Spec. 2016;7(1–3):40–49. doi:10.1016/j.jccw.2016.07.002

4 Ergänzende Unterlagen

[9] Additional Information Provided by the Clinical Study Report (Narrative)

[10] Patient Selection Pathway

[11] Market Research Interview Report

[12] Skin Preparation Guidelines

Anhang A

Nr	Dokument	Zweck
1	Clinical Study Report (CSR)	Nachgereichte Primärdokumentation der Studie
2	Clinical Investigation Plan (Protocol Version 12.2)	Studiendesign und präspezifizierte Endpunktdefinitionen
3	Statistical Analysis Plan (Version 1.1)	Ursprünglich geplanter statistischer Analyseplan
4	Bull et al. (2023)	Primäre klinische Publikation
5	Murray et al.	Ergänzende klinische Evidenz
6	Gelfand, Hoffstad & Margolis (2002)	Methodische Literatur zu Surrogat-endpunkten
7	Gorin et al.	Methodische Literatur zur Wundheilungs-messung
8	Vidal et al. (2016)	Methodische Literatur zur linearen Wundheilungsrate
9	CSR Narrative	Erläuterung der zusätzlichen Informationen im CSR gegenüber den veröffentlichten Publikationen
10	Patient Selection Pathway	Erläuterung des klinischen Anwendungs-kontexts innerhalb der Studie
11	Market Research Interview	Ergänzende Informationen zur klinischen Anwendung
12	Skin Preparation Guidelines	Ergänzende Informationen zur klinischen Anwendung

Anhang B

CSR-Zitierungsindex und Querverweis zur Stellungnahme an das IQWiG

Thema	CSR-Abschnitt	Nachweis	CSR-Seite	IQWiG Kommentar	Abschnitt des IQWiG-Berichts
Studienziele	Abschnitte 5.1–5.3	Studienziele und Endpunktdefinitionen	13–15	1	4.1 Informations-beschaffung / 4.4 Bewertung des Ausmaßes nicht veröffentlichter Daten
Primäre und sekundäre Endpunkte	Abschnitte 5.1–5.3	Endpunktdefinitionen	13–15	1, 2	4.3 Patienten-relevante Endpunkte
Untersuchungs-plan der Run-in-Phase	Abschnitt 6.2.1	Tabelle 1	18	1, 2	4.1 Informations-beschaffung
Untersuchungs-plan während der Behandlung	Abschnitt 6.2.2	Tabelle 2	19	1, 2	4.1 Informations-beschaffung
Methodik der Drei-Monats-Nachbeo-bachtung	Abschnitt 6.2.3	Methodik der Nachbeobachtung	20	4	4.3 Patienten-relevante Endpunkte
Post-hoc-PAR-Methodik	Abschnitt 6.4.3.1	Methodenbeschreibung	23	9, 10	5 Diskussion
Analyse-populationen (ITT / PP)	Abschnitt 6.6	Definition der Analysepopulationen	27	1, 2, 3, 10	4.3 Patienten-relevante Endpunkte

Thema	CSR-Abschnitt	Nachweis	CSR-Seite	IQWiG Kommentar	Abschnitt des IQWiG-Berichts
Ausschlüsse aus der Per-Protokoll-Population	Abschnitt 8.1	Tabelle 5	32	3, 4	4.3 Patienten-relevante Endpunkte
Wound Margin Advance (PP)	Abschnitt 8.1.3.1	Abbildungen 12–13	34–35	9	5 Diskussion
Percentage Area Reduction (PP)	Abschnitt 8.1.3.1	Abbildungen 14–15	35–36	9	5 Diskussion
Vollständiger Wundverschluss	Abschnitt 8.1.3.2	Tabelle 7	36	4	4.3 Patienten-relevante Endpunkte
Venous Clinical Severity Score (VCSS)	Abschnitt 8.1.3.2	Tabelle 7	36	3, 4	4.3 Patienten-relevante Endpunkte
Schmerzen (VAS)	Abschnitt 8.1.3.2	Tabelle 7	36	5	4.3 Patienten-relevante Endpunkte
Cardiff Wound Impact Schedule (CWIS)	Abschnitt 8.1.3.2	Abbildungen 16–22	38–41	6	4.3 Patienten-relevante Endpunkte
EQ-5D-5L Visuelle Analogskala	Abschnitt 8.1.3.2	Abbildungen 16–22	38–41	6	4.3 Patienten-relevante Endpunkte
Wound Margin Advance (ITT)	Abschnitt 8.2.3.1	Abbildungen 23–24	42–43	9	5 Diskussion
Percentage Area Reduction (ITT)	Abschnitt 8.2.3.1	Abbildungen 25–26	43–44	9	5 Diskussion

Thema	CSR-Abschnitt	Nachweis	CSR-Seite	IQWiG Kommentar	Abschnitt des IQWiG-Berichts
Wirksamkeits-analysen der Intention-to-Treat-Population	Abschnitt 8.2.3.1	Abbildungen 23–26	42–44	3, 10	4.3 Patienten-relevante Endpunkte
Sicherheits-endpunkte	Abschnitt 8.3	Tabelle 9	45	7	4.3 Patienten-relevante Endpunkte
Unerwünschte Ereignisse (AEs)	Abschnitt 8.3	Tabelle 9	45	7	4.3 Patienten-relevante Endpunkte
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs)	Abschnitt 8.3	Tabelle 9	45	7	4.3 Patienten-relevante Endpunkte
Gerätebedingte unerwünschte Ereignisse	Abschnitt 8.3	Tabelle 9	45	7	4.3 Patienten-relevante Endpunkte
Wundinfek-tionen	Abschnitt 8.3	Tabelle 9	45	7	4.3 Patienten-relevante Endpunkte
Sensitivitäts-analysen	Abschnitt 9	Tabelle 10 Abbildungen 27–34	45–50	3, 8, 9, 10	5 Diskussion
Ethikdokumen-tation	Anhang I	Ethikdokumentation	55–81	1	4.4 Bewertung des Ausmaßes nicht veröffent-lichter Daten
Verweis auf den Clinical	Anhang II	Verweist auf das separat eingereichte	82	1, 2	4.4 Bewertung des Ausmaßes

Thema	CSR-Abschnitt	Nachweis	CSR-Seite	IQWiG Kommentar	Abschnitt des IQWiG-Berichts
Investigation Plan		Protokoll Version 12.2 (93 Seiten)			nicht veröffentlichter Daten
Verweis auf den Statistical Analysis Plan	Anhang III	Verweist auf den separat eingereichten SAP Version 1.1 (25 Seiten)	83	1, 2, 10	4.4 Bewertung des Ausmaßes nicht veröffentlichter Daten
Protokoll-änderungen	Anhang IV	Historie der Protokolländerungen	84	2, 8	4.4 Bewertung des Ausmaßes nicht veröffentlichter Daten
Protokoll-abweichungen	Anhang V	Vollständige Dokumentation der Protokollabweichungen	85–88	2, 7, 8	4.3 Patienten-relevante Endpunkte / 4 4.4 Bewertung des Ausmaßes nicht veröffentlichter Daten
Vollständige Auflistung unerwünschter Ereignisse	Anhang VI	Auflistung unerwünschter Ereignisse	89–90	7	4.3 Patienten-relevante Endpunkte