



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Birkenrindenextrakt

Vom 16. Februar 2023

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	13
4.	Verfahrensablauf .....	13
5.	Beschluss .....	15
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>33</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	33
2.	Bewertungsentscheidung .....	33
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>34</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	40
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	41
5.1	Stellungnahme der Amryt Pharma GmbH.....	41
5.2	Stellungnahme der Firma Krystal Biotech.....	85
5.3	Stellungnahme des vfa .....	93
5.4	Stellungnahme des Universitätsklinikums Freiburg.....	97
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>108</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	108

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Birkenrindenextrakt am 1. September 2022 gewesen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 31. August 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Birkenrindenextrakt zur Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa bei Patienten ab 6 Monaten ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-30) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Birkenrindenextrakt nicht abgestellt.

### **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

#### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Birkenrindenextrakt (Filsuvez) gemäß Fachinformation**

Zur Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa (EB) bei Patienten ab 6 Monaten.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Februar 2023):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Birkenrindenextrakt wie folgt bewertet:

Für Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 6 Monaten mit Wunden im Zusammenhang mit dystropher bzw. junktionaler Epidermolysis bullosa, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

#### **Begründung:**

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, zulassungsbegründende Phase-III-Studie BEB-13 (im nachfolgenden Studie EASE) vor. In der Studie wurden 223 Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 4 Jahren mit Epidermolysis bullosa (EB), der diagnostizierten Subtypen dystropher EB, junktionaler EB und Kindler-EB, sowie akuten EB-bedingten Wunden, welche weniger als 9 Monate alt sind, eine Mindestgröße von 10 cm<sup>2</sup> und keine Zeichen einer lokalen Infektion aufweisen, eingeschlossen. Es waren Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die 7 Tage vor Studieneinschluss eine systemische Antibiose und 30 Tage vor Studieneinschluss eine topische bzw. systemische Kortikosteroid-Therapie erhalten haben.

Es wurde 1:1 in den Behandlungsarm mit Birkenrindenextrakt (N = 109) oder den Placebo-Arm mit einem Kontrollgel (N = 114) randomisiert und sowohl nach EB Subtyp sowie der Größe der zu behandelnden Wunde stratifiziert. Die Anwendung des Birkenrindenextraktes sowie des Kontrollgel erfolgte bei jedem Wundauflagenwechsel jedoch mindestens alle 4 Tage. Die Anwendung entsprach dabei den Angaben in der Fachinformation. Es wurde sowohl die EB-Zielwunden als auch andere von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperstellen behandelt. Im Rahmen der Studie war bis zum dritten Monat eine Therapie mit topischen bzw. systemischen Antibiotika bzw. Kortikosteroiden nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt war unter anderem der Anteil der Personen mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde gemäß klinischer Beurteilung durch das Prüfpersonal innerhalb von 45 Tagen. Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Die Studie bestand aus einer 90-tägigen randomisiert kontrollierten, doppelblinden Periode (DBP), gefolgt von einer 4-monatigen einarmigen Open-Label-Follow-up-Periode (OLP). Im Folgenden werden die Ergebnisse der auswertbaren patientenrelevanten Endpunkte der DBP diskutiert:

#### **Mortalität**

Todesfälle wurde in der Studie EASE im Rahmen der Sicherheitserhebung erfasst. Es traten keine Todesfälle auf.

## Morbidität

### *vollständiger Wundverschluss*

Aufgrund der vorliegenden genetischen Disposition bei der Epidermolysis bullosa, ist die Bildung von Kollagen und damit der Verbindung der Hautschichten der Patientinnen und Patienten maßgeblich gestört. Durch diesen Defekt ist die Hautbarriere nicht vollständig intakt und es treten schon bei geringen Traumata Wunden auf, welche eine verringerte Heilungsrate aufweisen. Vor diesem Hintergrund stellt der vollständige Verschluss einer Wunde einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Der Endpunkt Wundverschluss war in der Studie EASE definiert als das erste Auftreten einer vollständigen Reepithelisierung ohne Exsudat der prädefinierten EB-Zielwunde und bezieht sich auf den Wundstatus der EB-Zielwunde, welche zu Baseline basierend auf den Zielwundenkriterien (oberflächliche Wunde mit einer Größe von 10–50 cm<sup>2</sup> und einem Alter von  $\geq$  21 Tagen bis  $<$  9 Monaten, nicht im Anogenitalbereich liegend) ausgewählt wurde. Alle Wunden, die den Zielwundenkriterien entsprachen, wurden zu Baseline hinsichtlich Größe, Lokalisation und Alter im sogenannten Body Chart erfasst sowie nach standardisierten Vorgaben fotografiert.

Für die Erhebung des Wundverschlusses wurden verschiedenen Operationalisierungen vorgelegt: basierend auf einer klinischen Untersuchung durch geschultes Prüfpersonal, auf einer Beurteilung der EB-Zielwunde hinsichtlich Wundverschluss bzw. Wundgröße anhand der Fotodokumentation durch 2 unabhängige Personen des Prüfpersonals sowie auf der Einschätzung der Patientin bzw. des Patienten.

Die Bewertung anhand von Wundfotografien bietet eine standardisierte und unabhängige Beurteilung der Wundgröße. Aber es bestehen Unsicherheiten, inwieweit andere Wundheilungsaspekte (u. a. Exsudat) durch Fotografien abgebildet und ausreichend sicher bewertet werden können. Ebenso ist die Patientenbeurteilung nachrangig zu betrachten, da gleichzeitig eine klinische Beurteilung vorliegt. Die Operationalisierung über die klinische Beurteilung der Wunde wird daher als die geeignetste Erhebung des Wundverschlusses angesehen.

Da die Analysen zum Endpunkt Wundverschluss nur Ereignisse der ersten 45 Tage abbilden, wird zusätzlich die Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde gemäß klinischer Beurteilung ergänzend dargestellt.

Die Bestätigung des Wundverschlusses war in der Studie EASE nicht Teil der Ereignisdefinition. Dies führt in allen aufgeführten Operationalisierungen des Endpunktes vollständiger Wundverschluss zu Unsicherheiten, da alle Ereignisse zum ersten vollständigen Wundverschluss der Zielwunde bis zum Tag 45 berücksichtigt wurden, unabhängig davon, ob der Wundverschluss an Tag 7 bzw. Tag 45 fortbestand.

Eine Tipping-Point-Analyse der primären Analyse zeigt, dass die Effektschätzung mit Unsicherheiten behaftet ist. Je nach Szenario war das Ergebnis dieses Endpunktes bereits beim Ersetzen von einer Person und spätestens von drei Personen nicht mehr signifikant. Für einen Großteil der in der primären Analyse erfassten Wundverschlüsse konnte keine Bestätigung nach 7 Tagen im Rahmen der supportiven Analyse dokumentiert werden. Das Verzerrungspotential dieser supportiven Analyse nach 7 Tagen ist aufgrund eines hohen Anteils fehlender Werte und des deutlichen Unterschieds zwischen den Gruppen in den fehlenden Werten hoch und die Aussagekraft des Ergebnisses entsprechend eingeschränkt.

Im Endpunkt erster vollständiger Wundverschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen gemäß klinischer Beurteilung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Birkenrindenextrakt gegenüber Placebo. In den weiteren Operationalisierungen des Endpunktes zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

### *Wundstatus - Veränderung der EB-Zielwundengröße*

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit geschlossener Wunde oder gegenüber Baseline verbesserter Wunde wurde sowohl gemäß klinischer Beurteilung in Kombination mit einer Patienteneinschätzung als auch gemäß verblindeter Bewertung anhand der Fotodokumentation erfasst und post hoc ausgewertet.

Es verbleiben Unsicherheiten, da unklar ist wie die Patientenselbsteinschätzung zum Wundstatus erfolgte und welche Wundeigenschaften in die Bewertung zur Verbesserung der Wunde einfließen.

Da sich weder im vorliegenden Endpunkt zur Veränderung der EB-Zielwundengröße noch in weiteren Endpunkten wie z.B. Schmerz, Juckreiz oder Wundinfektion ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte, und aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten kann der Endpunkt Veränderung der EB-Zielwundengröße unabhängig von der Patientenrelevanz nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden und wird lediglich ergänzend dargestellt.

### *Gesamtwundbelastung*

In der Studie EASE wurde zur Beurteilung der Gesamtwundbelastung der Endpunkt Prozentualer Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche (Body Surface Area Percentage, BSAP) erhoben. Die Erhebung der BSAP erfolgte anhand einer auf dem Lund-Browder-Diagramm basierenden Matrix, welche aus einer Abbildung der Vorder- und Rückseite des Körpers besteht, in die das Prüfpersonal die oberflächlichen EB-Wunden einzeichnete. Auf Basis dieser Zeichnung wurden sogenannte regionale BSAP ermittelt, d. h. der prozentuale Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche für die Regionen Kopf und Nacken, Arme, Rumpf und Beine, und ein Gesamt-BSAP errechnet.

Da sich weder im vorliegenden Endpunkt zum prozentualen Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche noch in weiteren Endpunkten wie z.B. Schmerz, Juckreiz oder Wundinfektion ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte, kann der Endpunkt prozentualer Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche unabhängig von der Patientenrelevanz nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden und wird lediglich ergänzend dargestellt.

Darüber hinaus wurde die EB-Aktivität mittels des Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI) als weiteres Maß der Gesamtwundbelastung vorgelegt. Der EBDASI setzt sich aus einem Score zur Krankheitsaktivität sowie einem Score zu hervorgerufenen Krankheitschäden und Komplikationen zusammen. Es wurde lediglich der Score zur Krankheitsaktivität vorgelegt. Dieser ist abhängig von der Anzahl und Größe der vorhandenen Läsionen und erfasst das Vorhandensein von Erosionen, Bläschenbildung und Verkrustungen an 10 verschiedenen Körperregionen (Ohren, Gesicht, Nacken, Brust, Bauch, Rücken, Arme, Hände, Beine, Füße). Aufgrund von Unklarheiten in der Validität wird der Endpunkt EB-Aktivität ebenfalls nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

### *Wundinfektion*

Die genetische Disposition, welche der Epidermolysis bullosa zugrunde liegt, sorgt für eine verzögerte Abheilung von bestehenden Wunden. Dabei wird das Risiko einer Wundinfektion durch entsprechende Erregerinfiltration stark durch diese verzögerte Dauer der Wundheilung erhöht. Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Folgen einer Wundinfektionen wie z.B. einer Sepsis wird dieser Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.

In der Studie EASE wurde der Endpunkt Wundinfektion anhand von UE der Wundinfektion oder der Verwendung topischer bzw. systemischer Antibiotika in Verbindung mit einer Wundinfektion erfasst und nach Schweregrad klassifiziert.

Es zeigte sich im Endpunkt Wundinfektion kein statistisch signifikanter Unterschied von Birkenrindenextrakt gegenüber Placebo.

### *Häufigkeit des Wundauflagenwechsels*

Der Endpunkt Häufigkeit des Wundauflagenwechsels wurde in der Studie EASE für EB-Zielwunden im elektronischen Case Report Form erfasst. Gemäß Studienprotokoll sollten die Patientinnen und Patienten mindestens alle 4 Tage die Wundauflage wechseln. Die Auswertung erfolgte post hoc.

Es zeigte sich im Endpunkt Häufigkeit des Wundauflagenwechsels ein statistisch signifikanter Unterschied von Birkenrindenextrakt gegenüber Placebo. Aufgrund von Unsicherheiten zur klinischen Relevanz und da sich in weiteren Endpunkten v.a. im Endpunkt prozeduraler Schmerz kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte, wird dieser Endpunkt unabhängig von der Patientenrelevanz nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen und wird lediglich ergänzend dargestellt.

### *Schmerz*

Der Endpunkt Schmerz wird im Anwendungsgebiet Epidermolysis bullosa grundsätzlich als patientenrelevant angesehen. Dabei ist die Patientenrelevanz unabhängig der Art des Schmerzes, wie beispielsweise Schmerzen bei neu auftretenden oder bestehenden Wunden (Hintergrundschmerzen) oder Schmerzen während des Wechsels der Wundauflagen (prozeduraler Schmerz), gegeben.

In der Studie EASE erfolgte die Erfassung der Endpunkte Hintergrundschmerz sowie prozeduraler Schmerz für Patientinnen und Patienten im Alter < 4 Jahren mittels Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC) Pain Rating Scale und für Patientinnen und Patienten ab einem Alter  $\geq$  4 Jahren mittels Wong-Baker FACES Pain Rating Scale. Die Ergebnisse des FLACC-Score sind für Tag 60 dargestellt, da zu Tag 90 der Anteil an Personen in der Auswertung für den Kontrollarm < 70 % lag und die geplante Teststatistik aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Altersklasse nicht schätzbar war. Die Ergebnisse der Wong-Baker FACES Pain Scale sind entsprechend für Tag 90 abgebildet.

Die in der Studie EASE gewählten Skalen werden als grundsätzlich geeignete Instrumente bewertet, um das Schmerzverhalten in der vorliegenden Indikation in der entsprechenden Altersgruppe zu erheben, auch wenn die Wong-Baker FACES Pain Rating Scale Limitationen in der Validität vor allem beim Einsatz bei jungen Kindern ausweist.

Sowohl für den Endpunkt Hintergrundschmerz als auch für den Endpunkt prozeduraler Schmerz zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied von Birkenrindenextrakt gegenüber Placebo.

### *Juckreiz*

Im Anwendungsgebiet der Epidermolysis bullosa kommt es aufgrund der Aktivität der Haut durch kontinuierliches Auftreten von Wunden sowie deren Abheilen zur starken Belastung der Patientinnen und Patienten durch Juckreiz. Das Auftreten von Juckreiz stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

In der Studie EASE wurde der Endpunkt Juckreiz mittels der Itch Man Scale für Patientinnen und Patienten im Alter von 4 - 13 Jahren sowie der Leuven Itch Scale für Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq$  14 Jahren erfasst.

Im Rahmen der Itch Man Scale wird eine Frage zur Juckreizintensität und der damit verbundenen Beeinträchtigung von Aktivitäten auf einer 5-Punkt-Likert-Skala beantwortet. Dabei bedeuten 0 Punkte ein angenehmes Gefühl ohne Juckreiz und 4 Punkte ein sehr starkes Jucken der Haut, sodass die Person sich nicht mehr konzentrieren kann.

Im Rahmen der Leuven Itch Scale wird der Juckreiz hinsichtlich der 6 Domänen Häufigkeit, Dauer, Stärke, Symptombelastung, Symptomkonsequenzen und Symptomlokalisierung bezogen auf den letzten Monat eingeschätzt. Die Domänen Stärke und Symptombelastung werden auf einer kontinuierlichen visuellen Analogskala (0–100) beantwortet. Die Scores für die anderen 4 Domänen basieren auf ordinalen Skalen, welche auf eine Skala von 0–100 transformiert werden.

Sowohl die Itch Man Scale als auch die Leuven Itch Scale sind nachvollziehbar operationalisiert und erscheinen als geeignetes Instrument zur Erfassung des Endpunktes Juckreiz bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Für Patientinnen und Patienten im Alter 4 – 13 Jahren zeigte sich zu Tag 60 ein statistisch signifikanter Veränderung zugunsten von Birkenrindenextrakt mittels Itch Man Scale, welche sich jedoch nicht in der Auswertung zu Tag 90 bestätigte, noch in der vorangegangenen Erhebung zu Tag 30 zeigte.

Für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 14 Jahren erreichte lediglich die Subskala „Häufigkeit“ zu Tag 90 entsprechende Rücklaufquoten, die weiteren Subskalen werden daher zu Tag 60 dargestellt. Unabhängig des Erhebungszeitpunktes zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Behandlungsgruppen.

Insgesamt liegt für den Endpunkt Juckreiz kein statistisch signifikanter Unterschied von Birkenrindenextrakt gegenüber Placebo vor.

### *Schlafbeeinträchtigung*

Die Veränderung der Schlafqualität stellt aufgrund der auftretenden Wundbelastung sowie den damit verbundenen Symptomen Juckreiz und Schmerz, welche sich negativ auf die Schlafqualität der Patientinnen und Patienten auswirken, im Anwendungsgebiet der Epidermolysis bullosa einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

In der Studie EASE wurden Patientinnen und Patienten im Alter von  $\geq 14$  Jahren vor dem Wechsel der Wundaufgabe gefragt, ob die Wunden ihren Schlaf innerhalb der letzten 7 Tage beeinträchtigten. Die Einschätzung erfolgte auf Basis einer 11-Punkte-Likert-Skala (0 = überhaupt nicht bis 10 = sehr).

Es zeigte sich im Endpunkt Schlafbeeinträchtigung kein statistisch signifikanter Unterschied von Birkenrindenextrakt gegenüber Placebo.

### Lebensqualität

Bezüglich der Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor.

### Nebenwirkungen

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Ereignis, einschließlich eines klinisch bedeutsamen anormalen Laborbefunds, Symptoms oder einer Krankheit, welche zeitlich mit der Anwendung eines Studienmedikaments im Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Studienmedikament besteht oder nicht. Dabei wurden Endpunkte die der Kategorie Morbidität zuzuordnen sind wie die Verschlechterungen des Wundstatus, die Vergrößerung der Wundfläche, Wundinfektionen und die Wiederöffnung der Wunde ebenfalls als UE erfasst. Auch die seitens des pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Stellungnahmen vorgelegten aggregierten Daten, wird die vorliegende Operationalisierung der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse für die Nutzenbewertung insgesamt als nicht geeignet angesehen. Aufgrund der gleichzeitigen Erfassung von Ereignissen der Grunderkrankung verbleiben weiterhin Unsicherheiten in der Ergebnisinterpretation der Kategorie Nebenwirkungen.



In den vorgelegten Auswertungen zu den Gesamtraten der UE, den SUE, schwerer UE und Therapieabbrüchen aufgrund EU zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede von Birkenrindenextrakt gegenüber Placebo.

In der Gesamtschau zeigten sich trotz verbleibender Unsicherheiten weder Vorteile noch Nachteile von Birkenrindenextrakt bezüglich der Nebenwirkungen.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Birkenrindenextrakt zur Behandlung von Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 6 Monaten mit Wunden im Zusammenhang mit dystropher bzw. junktionaler Epidermolysis bullosa (EB) liegen auf Basis der Studie EASE bewertbare Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und den Nebenwirkungen vor.

In der Studie EASE traten keine Todesfälle auf.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurden die patientenrelevanten Endpunkte vollständiger Wundverschluss, Wundinfektion, Schmerz, Juckreiz, sowie Schlafbeeinträchtigung erfasst. Es zeigte sich für den Endpunkt vollständiger Wundverschluss gemäß klinischer Beurteilung ein statistisch signifikanter Vorteil von Birkenrindenextrakt. Aufgrund der Unsicherheiten durch eine Tipping-Point-Analyse der primären Analyse als auch zum Fortbestehen des vollständigen Wundverschluss ist dieser Endpunkt mit Unsicherheiten behaftet.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten in der Studie vor.

In den vorgelegten Auswertungen zu den Gesamtraten der UE, den SUE, schwerer UE und Therapieabbrüchen aufgrund EU zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede von Birkenrindenextrakt gegenüber Placebo. Aufgrund der gleichzeitigen Erfassung von Ereignissen der Grunderkrankung verbleiben weiterhin Unsicherheiten in der Ergebnisinterpretation der Kategorie Nebenwirkungen.

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse wird aufgrund des Vorteils im Endpunkt vollständiger Wundverschluss ein geringer Zusatznutzen von Birkenrindenextrakt festgestellt.

### Aussagekraft der Nachweise

Für die vorgelegte Studie EASE liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene wird jedoch für einen großen Teil der Endpunkte (insbesondere Wundverschluss, Juckreiz, Schmerz, Schlafbeeinträchtigung) aufgrund von fehlenden Werten in der Auswertung zu Tag 90 das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten darin, dass in der Studie EASE Patientinnen und Patienten ausgeschlossen waren, welche EB-bedingte Wunden aufwiesen, die älter als 9 Monate waren. Vor diesem Hintergrund bleibt unklar, ob die Einschränkungen der Studienpopulation das gesamte Anwendungsgebiet von Birkenrindenextrakt entsprechend abbildet.

Die Aussagesicherheit wird daher in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Filsuvez mit dem Wirkstoff Birkenrindenextrakt. Filsuvez wurde als Orphan Drug in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen: „Zur Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa (EB) bei Patienten ab 6 Monaten.“

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der zulassungsbegründenden doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie EASE vorgelegt, welche Birkenrindenextrakt gegen die Gabe einen Kontrollgel vergleicht.

Im Endpunkt vollständiger Wundverschluss zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Birkenrindenextrakt gegenüber Placebo. Aufgrund der Unsicherheiten durch eine Tipping-Point-Analyse der primären Analyse als auch zum Fortbestehen des vollständigen Wundverschluss ist dieser Endpunkt mit Unsicherheiten behaftet.

In der Studie traten keine Todesfälle auf und in den weiteren Endpunkten der Kategorie Morbidität: Wundinfektion, Schmerz, Juckreiz und Schlafbeeinträchtigung sowie in den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bezüglich der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Es verbleiben Unsicherheiten bei der Interpretation insbesondere der Endpunkte Wundverschluss, Juckreiz, Schmerz und Schlafbeeinträchtigung aufgrund von fehlenden Werten in der Auswertung zu Tag 90 sowie dem Ausschluss von Patientinnen und Patienten, welche EB-bedingte Wunden aufwiesen, die älter als 9 Monate waren.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Birkenrindenextrakt festgestellt.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (G22-30) zugrunde gelegt.

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz der Epidermolysis bullosa im deutschen Versorgungskontext insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt liegt die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten auf Basis der vorgelegten Literatur in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Filsuvez (Wirkstoff: Birkenrindenextrakt) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Februar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/filsuvez-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/filsuvez-epar-product-information_de.pdf)

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2023).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt. Da die Behandlungshäufigkeit vom Auftreten entsprechender EB-Wunden sowie dem damit einhergehenden individuellen Verbandswechsel abhängt, ist die Verbrauch patientenindividuell unterschiedlich.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Birkenrindenextrakt	patientenindividuell unterschiedlich			

#### Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Der Wirkstoff Birkenrindenextrakt wird in Abhängigkeit von der Wundoberfläche dosiert. Laut Fachinformation sollte das Gel entweder mit einer Dicke von etwa 1 mm direkt auf die Wundoberfläche aufgetragen und mit einer sterilen, nicht haftenden Wundaufgabe abgedeckt oder so auf die Wundaufgabe aufgetragen werden, dass das Gel direkten Kontakt zur Wunde hat. Dabei sollte das Gel nicht sparsam aufgetragen werden.

Aufgrund der Varianz in Größe und Anzahl der zu behandelnden Wunden, ist der Verbrauch anhand der Dosiervorgaben patientenindividuell unterschiedlich und kann nicht eindeutig bestimmt werden.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Birkenrindenextrakt	patientenindividuell unterschiedlich				

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten

auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Birkenrindenextrakt	30 Tuben GEL	10 243,19 €	2,00 €	997,20 €	9 243,99 €
Abkürzungen: GEL = Gel					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

#### **2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Birkenrindenextrakt eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 31. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Birkenrindenextrakt beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Januar 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 25. Januar 2023 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Februar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Januar 2023 1. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

**Birkenrindenextrakt (Wundbehandlung bei Epidermolysis bullosa (ab 6 Monaten))**

Vom 16. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. Februar 2023 (BAnz AT 22.03.2023 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Birkenrindenextrakt wie folgt ergänzt:**

## **Birkenrindenextrakt**

Beschluss vom: 16. Februar 2023  
In Kraft getreten am: 16. Februar 2023  
BAnz AT 03.04.2023 B1

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2022):**

Zur Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa (EB) bei Patienten ab 6 Monaten.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Februar 2023):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

#### **1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Birkenrindenextrakt ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V.m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 6 Monaten mit Wunden im Zusammenhang mit dystropher bzw. junktionaler Epidermolysis bullosa

#### **Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Birkenrindenextrakt:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen



## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt erster vollständiger Wundverschluss
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

**Studie BEB-13 (EASE):** pivotale, multizentrische, doppelblinde RCT  
 Birkenrindenextrakt vs. Kontrollgel (90-tägige doppelblinde Periode (DBP))

### Mortalität

Endpunkt	
Gesamtüberleben	<i>Es sind keine Todesfälle während der DBP der Studie EASE aufgetreten.</i>

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2022) sofern nicht anders indiziert.

## Morbidität

Endpunkt	Birkenrindenextrakt		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erster vollständiger Wundverschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen</b>					
– gemäß klinischer Beurteilung	109	45 (41,3)	114	33 (28,9)	1,44 [1,01; 2,05]; 0,041
– der durch eine zweite Beobachtung nach 7 Tagen bestätigt wird	109	19 (17,4)	114	10 (8,8)	2,03 [0,99; 4,18]; 0,048
– der sich bis Tag 45 nicht wieder öffnete	109	27 (24,8)	114	23 (20,2)	1,23 [0,76; 2,01]; 0,400
<b>Wundinfektion</b>					
– der Zielwunde <sup>c</sup>	109	2 (1,8)	114	5 (4,4)	0,44 [0,08; 2,34]; 0,326
– zusätzlicher Wunden (definiert als Wunden, die den Zielwundenkriterien entsprachen) <sup>d</sup>	109	2 (1,8)	114	1 (0,9)	-
– anderer Wunden (definiert als Wunden, die nicht den Zielwundenkriterien entsprachen) <sup>e</sup>	109	12 (11,0)	114	18 (15,8)	-

Endpunkt	Birkenrindenextrakt			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit (Tage) [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit (Tage) [95%-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>f</sup>
<b>Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde gemäß klinischer Beurteilung (ergänzend dargestellt)</b>							
	109	50 (50,5)	92,0 [50,0; NE]	114	50 (43,9)	94,0 [89,0; NE]	0,86 [0,57; 1,31]; 0,251

Endpunkt	Birkenrindenextrakt		Placebo		Intervention vs. Kontrolle LS mean difference [95 %-KI] p-Wert <sup>h</sup>
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>g</sup>	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>g</sup>	
<b>Wundstatus: Veränderung der EB-Zielwundengröße (ergänzend dargestellt)</b>					
Größe der EB-Zielwunde zu Baseline [cm <sup>2</sup> ]	109	107 (98,2) MW (SD): 16,7 (17,6)	114	111 (97,4) MW (SD): 17,4 (12,2)	-
Prozentuale Veränderung der Zielwundengröße im Vergleich zu Baseline an Tag 60	109	84 (77,1) LS mean (SE): -49,07 (8,70)	114	92 (80,7) LS mean (SE): -40,99 (8,08)	-8,09 [-26,61; 10,43]; 0,390
<b>Prozentualer Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche (ergänzend dargestellt)</b>					
BSAP gemäß Lund-Browder-Diagramm zu Baseline	109	109 (100,0) MW (SD): 12,06 (9,97)	114	113 (99,1) MW (SD): 12,18 (12,22)	-
Veränderung der BSAP im Vergleich zu Baseline an Tag 90	109	86 (78,9) LS mean (SE): -3,41 (0,82)	114	85 (74,6) LS mean (SE): -2,13 (0,79)	-1,28 [-2,87; 0,30]; 0,111
<b>Häufigkeit des Wundauflagenwechsels (ergänzend dargestellt)</b>					
Häufigkeit des Wundauflagenwechsel pro Woche zu Baseline	109	106 (97,2) MW (SD): 4,81 (1,97)	114	112 (98,2) MW (SD): 5,04 (1,96)	-
Veränderung in der Häufigkeit des Wundauflagenwechsel pro Woche im Vergleich zu Baseline an Tag 90	109	101 (92,7) LS mean (SE): -0,65 (0,21)	114	105 (92,1) LS mean (SE): -0,03 (0,20)	-0,62 [-1,03; -0,22]; 0,0027

Endpunkt	Birkenrindenextrakt			Placebo		
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>g</sup>	Median (min; max)	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>g</sup>	Median (min; max)
<b>Hintergrundschmerz</b>						
<i>Kinder &lt; 4 Jahre gemäß FLACC-Gesamtscore<sup>i</sup></i>						
Baseline	7	7 (100)	0 (0; 4)	10	10 (100)	0,5 (0; 4)
Veränderung an Tag 60 zu Baseline	7	7 (100)	0 (-4; 0)	10	8 (80)	0 (-4; 1)
Gruppenunterschied p-Wert: nicht abschätzbar <sup>j</sup>						
<i>Altersklasse ≥ 4 Jahre gemäß Wong-Baker FACES Pain Rating Scale<sup>i</sup></i>						
Baseline	102	102 (100)	3 (0; 10)	104	102 (98,1)	2 (0; 10)

Veränderung an Tag 90 zu Baseline	102	79 (77,5)	0 (-8; 6)	104	79 (76,0)	0 (-8; 6)
Gruppenunterschied p-Wert: 0,771 <sup>k</sup>						
<b>Prozeduraler Schmerz</b>						
<i>Kinder &lt; 4 Jahre gemäß FLACC-Gesamtscore<sup>i</sup></i>						
Baseline	7	7 (100)	3 (2; 10)	10	10 (100)	2 (0; 10)
Veränderung an Tag 60 zu Baseline	7	7 (100)	-2 (-9; 6)	10	8 (80)	0 (-10; 4)
Gruppenunterschied p-Wert: nicht abschätzbar <sup>j</sup>						
<i>Altersklasse ≥ 4 Jahre gemäß Wong-Baker FACES Pain Rating Scale<sup>i</sup></i>						
Baseline	102	98 (96,1)	4 (0; 10)	104	100 (96,1)	2 (0; 10)
Veränderung an Tag 90 zu Baseline	102	76 (74,5)	-1 (-10; 8)	104	78 (75,0)	0 (-10; 6)
Gruppenunterschied p-Wert: 0,051 <sup>k</sup>						

Endpunkt	Birkenrindenextrakt			Placebo		
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>b</sup>	Median (min; max)	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>b</sup>	Median (min; max)
<b>Juckreiz gemäß Itch Man Scale<sup>l</sup> bei Kindern der Altersklasse 4–13 Jahre</b>						
Baseline	50	50 (100)	2 (0; 4)	56	55 (98)	2 (0; 4)
Veränderung an Tag 90 zu Baseline	50	39 (78)	-1 (-4; 3)	56	43 (77)	-1 (-4; 2)
Gruppenunterschied p-Wert: 0,182 <sup>k</sup>						

Endpunkt	Birkenrindenextrakt			Placebo		
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>b</sup>	MW (SD)	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>b</sup>	MW (SD)
<b>Juckreiz gemäß Leuven Itch Scale<sup>m</sup> in der Altersklasse ≥ 14 Jahre</b>						
<i>Subskala Häufigkeit</i>						
Baseline	52	52 (100)	69,2 (25,5)	48	48 (100)	68,8 (26,6)
Veränderung an Tag 60 zu Baseline	52	40 (76,9)	-11,9 (25,94)	48	39 (81,3)	-9,6 (24,07)
Gruppenunterschied p-Wert: 0,871 <sup>l</sup>						
Veränderung an Tag 90 zu Baseline	52	40 (76,9)	-8,1 (26,2)	48	37 (77,1)	-10,1 (27,3)
Gruppenunterschied p-Wert: 0,344 <sup>l</sup>						

<i>Subskala Dauer</i>						
Baseline	52	49 (94,2)	31,3 (43,8)	48	47 (97,9)	24,8 (37,1)
Veränderung an Tag 60 zu Baseline	52	37 (71,2)	-8,11 (36,35)	48	37 (77,1)	-0,90 (41,19)
Gruppenunterschied p-Wert: 0,350 <sup>l</sup>						
<i>Subskala Stärke</i>						
Baseline	52	49 (94,2)	54,5 (22,55)	48	47 (97,9)	51,5 (26,29)
Veränderung an Tag 60 zu Baseline	52	37 (71,2)	-10,5 (24,60)	48	37 (77,1)	-4,3 (33,13)
Gruppenunterschied p-Wert: 0,400 <sup>l</sup>						
<i>Subskala Symptomkonsequenzen</i>						
Baseline	52	49 (94,2)	28,29 (22,47)	48	47 (97,9)	30,85 (25,56)
Veränderung an Tag 60 zu Baseline	52	37 (71,2)	-5,59 (14,52)	48	37 (77,1)	-6,22 (16,51)
Gruppenunterschied p-Wert: 0,113 <sup>l</sup>						
<i>Subskala Symptombelastung<sup>n</sup></i>						
Baseline	52	49 (94,2)	42,9 (31,09)	48	47 (97,9)	43,2 (32,24)
Veränderung an Tag 60 zu Baseline	52	37 (71,2)	-9,5 (21,47)	48	37 (77,1)	-2,4 (25,43)
Gruppenunterschied p-Wert: 0,116 <sup>l</sup>						
<i>Subskala Symptomlokalisierung</i>						
Baseline	52	49 (94,2)	35,64 (24,26)	48	47 (97,9)	33,55 (24,51)
Veränderung an Tag 60 zu Baseline	52	37 (71,2)	-3,53 (15,34)	48	37 (77,1)	-1,66 (17,50)
Gruppenunterschied p-Wert: 0,916 <sup>l</sup>						

Endpunkt	Birkenrindenextrakt		Placebo		Intervention vs. Kontrolle LS mean difference [95 %-KI] p-Wert <sup>h</sup>
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>g</sup>	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>g</sup>	
<b>Schlafbeeinträchtigung gemäß 11-Punkte-Likert-Skala bei Personen ≥ 14 Jahren</b>					
Baseline	52	52 (100) MW (SD): 4,6 (3,42)	48	48 (100) MW (SD): 4,4 (3,13)	-
Veränderung an Tag 90 zu Baseline	52	40 (76,9) LS mean (SE): -0,75 (0,50)	48	92 (80,7) LS mean (SE): -1,12 (0,46)	0,37 [-0,77; 1,51]; 0,519

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	
Lebensqualität	<i>Es konnten keine Daten berücksichtigt werden.</i>

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Birkenrindenextrakt		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N°	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N°	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>p</sup>
Unerwünschte Ereignisse (UE)	108	88 (81)	113	91 (81)	-
Schwerwiegende UE (SUE)	108	7 (6)	113	6 (5)	1,24 [0,43; 3,57]; 0,6909
Schwere UE	108	13 (12)	113	6 (5)	2,40 [0,98; 5,87]; 0,0543
Therapieabbrüche aufgrund von UE <sup>a</sup>	108	3 (3)	113	4 (4)	0,79 [0,18; 3,47]; 0,7537
<b>Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklasse</b>					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	108	37 (34)	113	36 (32)	1,08 [0,75; 1,56]; 0,6756
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	108	11 (10)	113	14 (12)	0,80 [0,38; 1,68]; 0,5495
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	108	11 (10)	113	15 (13)	0,76 [0,36; 1,61]; 0,4776
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	108	21 (19)	113	25 (22)	0,88 [0,52; 1,49]; 0,6403
- Fieber (PT)	108	9 (8)	113	15 (13)	0,62 [0,27; 1,39]; 0,2418
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	108	68 (63)	113	65 (58)	1,10 [0,89; 1,36]; 0,3814
- Wundkomplikation (PT)	108	66 (61)	113	60 (53)	1,16 [0,92; 1,47]; 0,2017
<p>a. FAS-Population.</p> <p>b. Stratifizierte Analyse. Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach EB-Subtyp und Zielwundengrößenkategorie.</p> <p>c. Bei 1 Person in der Interventionsgruppe wurde fälschlicherweise eine Wundinfektion als Infektion der Zielwunde gemeldet, obwohl es sich um eine Infektion einer „anderen“ Wunde handelte. Es wurde post hoc mit den korrigierten Ereignisraten (1 [0,9 %] vs. 5 [4,4 %]) eine korrigierte Analyse durchgeführt, wobei ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet wurde (relatives Risiko 0,23 [95%-KI 0,03; 1,97]; p = 0,142).</p> <p>d. Zu Baseline wiesen 33 Personen im Interventionsarm und 30 Personen im Kontrollarm mindestens 1 zusätzliche Wunde auf (Tabelle 10).</p> <p>e. Es liegen keine Angaben vor, wie viele Personen von anderen Wunden betroffen waren. Die korrigierte Auswertung (siehe Fußnote c) ergab eine Inzidenz von 13 (12 %) vs. 18 (16 %) Personen mit Wundinfektionen anderer Wunden.</p>					

- f. Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, EB-Subtyp, Zielwundengrößenkategorie, Wundauflagentyp bis Tag 90, Baseline-Hämoglobin, Baseline-Albumin und Alter der Wunde als Kovariaten. p-Wert basiert auf Log-Rank-Test stratifiziert nach EB-Subtyp.
- g. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. %-Anteil bezogen auf die randomisierte Studienpopulation.
- h. Stratifizierte Analyse: ANCOVA mit Behandlungsgruppe und EB-Ausprägung und Zielwundengröße zu Baseline als feste Effekte und Baseline-Wert als Kovariate.
- i. Skala 0–10. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen größeren Schmerz.
- j. Aufgrund der geringen Anzahl an Personen war die Teststatistik inklusive p-Wert für die geplante Analyse (2-seitiger Wilcoxon-Rangsummentest, stratifiziert nach EB-Subtyp und Zielwundengrößenkategorie zu Baseline) nicht schätzbar.
- k. 2-seitiger Wilcoxon-Rangsummentest unter Verwendung der Van-Elteren-Erweiterung, stratifiziert nach EB-Subtyp und Zielwundengrößenkategorie zu Baseline.
- l. Skala 0–4. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen stärkeren Juckreiz.
- m. Skala 0–100. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen stärkeren Juckreiz.
- n. Einige Studienzentren nutzten eine falsche Länge der kontinuierlichen VAS für die Domänen Stärke und Belastung. Es wurde post hoc eine korrigierte Analyse durchgeführt, bei der die Werte, die mit einer falsch bemessenen Skala erfasst wurden, auf die richtige Skala konvertiert wurden. Die korrigierte Analyse führte zu keinem von der hier abgebildeten Analyse abweichendem Ergebnis.
- o. Safety Analysis Set der Studie EASE ohne Personen mit EB simplex (n = 1 pro Behandlungsarm).
- p. Cochran-Mantel-Haenszel-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest stratifiziert nach den Faktoren EB-Ausprägung und EB-Zielwundengrößenkategorie.
- q. Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Ende der DBP. Bei Verschluss der Wunde war die Weiterbehandlung nicht notwendig. Die Verschlechterung des Wundstatus, Infektion der EB-Zielwunde, das Auftreten inakzeptabler UE und die Anwendung nicht erlaubter Begleitmedikamente waren wesentliche protokolldefinierte Abbruchgründe. Die möglichen Abbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen ein konkurrierendes Ereignis für einen Therapieabbruch aufgrund von UE dar. Vor dem Hintergrund, dass diese Ereignisse nur in geringem Umfang aufgetreten sind, haben sie keine Auswirkungen auf die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten.

Verwendete Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of covariance; BSAP: Body Surface Area Percentage; DBP: doppelblinde Periode; EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; FLACC: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NE: nicht schätzbar; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 6 Monaten mit Wunden im Zusammenhang mit dystropher bzw. junktionaler Epidermolysis bullosa

ca. 270 bis 860 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Filsuvez (Wirkstoff: Birkenrindenextrakt) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Februar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/filsuvez-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/filsuvez-epar-product-information_de.pdf)

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Birkenrindenextrakt	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### 5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Birkenrindenextrakt eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Birkenrindenextrakt zur Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa (EB) bei Patienten ab 6 Monaten eingesetzt werden können:

##### Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 6 Monaten mit Wunden im Zusammenhang mit dystropher bzw. junktionaler Epidermolysis bullosa

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

#### II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Februar 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Birkenrindenextrakt  
(Wundbehandlung bei Epidermolysis bullosa (ab 6 Monaten))**

Vom 16. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. Februar 2023 (BAnz AT 22.03.2023 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Birkenrindenextrakt wie folgt ergänzt:

**Birkenrindenextrakt**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2022):

Zur Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa (EB) bei Patienten ab 6 Monaten.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Februar 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Birkenrindenextrakt ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 erster Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß dem 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 6 Monaten mit Wunden im Zusammenhang mit dystropher bzw. junktionaler Epidermolysis bullosa



Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Birkenrindenextrakt:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil im Endpunkt erster vollständiger Wundverschluss
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie BEB-13 (EASE): pivotale, multizentrische, doppelblinde RCT  
Birkenrindenextrakt vs. Kontrollgel (90-tägige doppelblinde Periode (DBP))

Mortalität

Endpunkt	
Gesamtüberleben	Es sind keine Todesfälle während der DBP der Studie EASE aufgetreten.

Morbidität

Endpunkt	Birkenrindenextrakt		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup>
<b>Erster vollständiger Wundverschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen</b>					
– gemäß klinischer Beurteilung	109	45 (41,3)	114	33 (28,9)	1,44 [1,01; 2,05]; 0,041
– der durch eine zweite Beobachtung nach 7 Tagen bestätigt wird	109	19 (17,4)	114	10 (8,8)	2,03 [0,99; 4,18]; 0,048
– der sich bis Tag 45 nicht wieder öffnete	109	27 (24,8)	114	23 (20,2)	1,23 [ 0,76; 2,01]; 0,400

Wundinfektion

– der Zielwunde <sup>c</sup>	109	2 (1,8)	114	5 (4,4)	0,44 [0,08; 2,34]; 0,326
– zusätzlicher Wunden (definiert als Wunden, die den Zielwundkriterien entsprachen) <sup>d</sup>	109	2 (1,8)	114	1 (0,9)	–
– anderer Wunden (definiert als Wunden, die nicht den Zielwundkriterien entsprachen) <sup>e</sup>	109	12 (11,0)	114	18 (15,8)	–

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2022), sofern nicht anders indiziert.



Endpunkt	Birkenrindenextrakt			Placebo			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit (Tage) [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit (Tage) [95%-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>f</sup>
Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde gemäß klinischer Beurteilung (ergänzend dargestellt)							
	109	50 (50,5)	92,0 [50,0; NE]	114	50 (43,9)	94,0 [89,0; NE]	0,86 [0,57; 1,31]; 0,251

Endpunkt	Birkenrindenextrakt		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>g</sup>	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>g</sup>	LS mean difference [95 %-KI] p-Wert <sup>h</sup>

Wundstatus: Veränderung der EB-Zielwundengröße (ergänzend dargestellt)

Größe der EB-Zielwunde zu Baseline [cm <sup>2</sup> ]	109	107 (98,2) MW (SD): 16,7 (17,6)	114	111 (97,4) MW (SD): 17,4 (12,2)	-
Prozentuale Veränderung der Zielwundengröße im Vergleich zu Baseline an Tag 60	109	84 (77,1) LS mean (SE): -49,07 (8,70)	114	92 (80,7) LS mean (SE): -40,99 (8,08)	-8,09 [-26,61; 10,43]; 0,390

Prozentualer Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche (ergänzend dargestellt)

BSAP gemäß Lund-Browder-Diagramm zu Baseline	109	109 (100,0) MW (SD): 12,06 (9,97)	114	113 (99,1) MW (SD): 12,18 (12,22)	-
Veränderung der BSAP im Vergleich zu Baseline an Tag 90	109	86 (78,9) LS mean (SE): -3,41 (0,82)	114	85 (74,6) LS mean (SE): -2,13 (0,79)	-1,28 [-2,87; 0,30]; 0,111

Häufigkeit des Wundaufgabenwechsels (ergänzend dargestellt)

Häufigkeit des Wundaufgabenwechsel pro Woche zu Baseline	109	106 (97,2) MW (SD): 4,81 (1,97)	114	112 (98,2) MW (SD): 5,04 (1,96)	-
Veränderung in der Häufigkeit des Wundaufgabenwechsel pro Woche im Vergleich zu Baseline an Tag 90	109	101 (92,7) LS mean (SE): -0,65 (0,21)	114	105 (92,1) LS mean (SE): -0,03 (0,20)	-0,62 [-1,03; -0,22]; 0,0027

Endpunkt	Birkenrindenextrakt			Placebo		
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>g</sup>	Median (min; max)	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>g</sup>	Median (min; max)

Hintergrundschmerz

Kinder < 4 Jahre gemäß FLACC-Gesamtscore<sup>i</sup>

Baseline	7	7 (100)	0 (0; 4)	10	10 (100)	0,5 (0; 4)
Veränderung an Tag 60 zu Baseline	7	7 (100)	0 (-4; 0)	10	8 (80)	0 (-4; 1)

Gruppenunterschied p-Wert: nicht abschätzbar<sup>d</sup>

Altersklasse ≥ 4 Jahre gemäß Wong-Baker FACES Pain Rating Scale<sup>i</sup>

Baseline	102	102 (100)	3 (0; 10)	104	102 (98,1)	2 (0; 10)
Veränderung an Tag 90 zu Baseline	102	79 (77,5)	0 (-8; 6)	104	79 (76,0)	0 (-8; 6)

Gruppenunterschied p-Wert: 0,771<sup>k</sup>



### Prozeduraler Schmerz

#### Kinder < 4 Jahre gemäß FLACC-Gesamtscore<sup>i</sup>

Baseline	7	7 (100)	3 (2; 10)	10	10 (100)	2 (0; 10)
Veränderung an Tag 60 zu Baseline	7	7 (100)	-2 (-9; 6)	10	8 (80)	0 (-10; 4)

Gruppenunterschied p-Wert: nicht abschätzbar<sup>j</sup>

#### Altersklasse ≥ 4 Jahre gemäß Wong-Baker FACES Pain Rating Scale<sup>i</sup>

Baseline	102	98 (96,1)	4 (0; 10)	104	100 (96,1)	2 (0; 10)
Veränderung an Tag 90 zu Baseline	102	76 (74,5)	-1 (-10; 8)	104	78 (75,0)	0 (-10; 6)

Gruppenunterschied p-Wert: 0,051<sup>k</sup>

#### Juckreiz gemäß Itch Man Scale<sup>l</sup> bei Kindern der Altersklasse 4 bis 13 Jahre

Baseline	50	50 (100)	2 (0; 4)	56	55 (98)	2 (0; 4)
Veränderung an Tag 90 zu Baseline	50	39 (78)	-1 (-4; 3)	56	43 (77)	-1 (-4; 2)

Gruppenunterschied p-Wert: 0,182<sup>k</sup>

Endpunkt	Birkenrindenextrakt			Placebo		
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>p</sup>	MW (SD)	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>p</sup>	MW (SD)

#### Juckreiz gemäß Leuven Itch Scale<sup>m</sup> in der Altersklasse ≥ 14 Jahre

##### Subskala Häufigkeit

Baseline	52	52 (100)	69,2 (25,5)	48	48 (100)	68,8 (26,6)
Veränderung an Tag 60 zu Baseline	52	40 (76,9)	-11,9 (25,94)	48	39 (81,3)	-9,6 (24,07)

Gruppenunterschied p-Wert: 0,871<sup>l</sup>

Veränderung an Tag 90 zu Baseline	52	40 (76,9)	-8,1 (26,2)	48	37 (77,1)	-10,1 (27,3)
-----------------------------------	----	-----------	-------------	----	-----------	--------------

Gruppenunterschied p-Wert: 0,344<sup>l</sup>

##### Subskala Dauer

Baseline	52	49 (94,2)	31,3 (43,8)	48	47 (97,9)	24,8 (37,1)
Veränderung an Tag 60 zu Baseline	52	37 (71,2)	-8,11 (36,35)	48	37 (77,1)	-0,90 (41,19)

Gruppenunterschied p-Wert: 0,350<sup>l</sup>

##### Subskala Stärke

Baseline	52	49 (94,2)	54,5 (22,55)	48	47 (97,9)	51,5 (26,29)
Veränderung an Tag 60 zu Baseline	52	37 (71,2)	-10,5 (24,60)	48	37 (77,1)	-4,3 (33,13)

Gruppenunterschied p-Wert: 0,400<sup>l</sup>

##### Subskala Symptomkonsequenzen

Baseline	52	49 (94,2)	28,29 (22,47)	48	47 (97,9)	30,85 (25,56)
Veränderung an Tag 60 zu Baseline	52	37 (71,2)	-5,59 (14,52)	48	37 (77,1)	-6,22 (16,51)

Gruppenunterschied p-Wert: 0,113<sup>l</sup>



### Subskala Symptombelastung<sup>a</sup>

Baseline	52	49 (94,2)	42,9 (31,09)	48	47 (97,9)	43,2 (32,24)
Veränderung an Tag 60 zu Baseline	52	37 (71,2)	-9,5 (21,47)	48	37 (77,1)	-2,4 (25,43)

Gruppenunterschied p-Wert: 0,116<sup>l</sup>

### Subskala Symptomlokalisierung

Baseline	52	49 (94,2)	35,64 (24,26)	48	47 (97,9)	33,55 (24,51)
Veränderung an Tag 60 zu Baseline	52	37 (71,2)	-3,53 (15,34)	48	37 (77,1)	-1,66 (17,50)

Gruppenunterschied p-Wert: 0,916<sup>l</sup>

Endpunkt	Birkenrindenextrakt		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>b</sup>	LS mean difference [95 %-KI] p-Wert <sup>h</sup>

### Schlafbeeinträchtigung gemäß 11-Punkte-Likert-Skala bei Personen ≥ 14 Jahren

Baseline	52	52 (100) MW (SD): 4,6 (3,42)	48	48 (100) MW (SD): 4,4 (3,13)	-
Veränderung an Tag 90 zu Baseline	52	40 (76,9) LS mean (SE): -0,75 (0,50)	48	92 (80,7) LS mean (SE): -1,12 (0,46)	0,37 [-0,77; 1,51]; 0,519

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	
Lebensqualität	Es konnten keine Daten berücksichtigt werden.

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Birkenrindenextrakt		Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>o</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>o</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert <sup>g</sup>
Unerwünschte Ereignisse (UE)	108	88 (81)	113	91 (81)	-
Schwerwiegende UE (SUE)	108	7 (6)	113	6 (5)	1,24 [0,43; 3,57]; 0,6909
Schwere UE	108	13 (12)	113	6 (5)	2,40 [0,98; 5,87]; 0,0543
Therapieabbrüche aufgrund von UE <sup>i</sup>	108	3 (3)	113	4 (4)	0,79 [0,18; 3,47]; 0,7537

### Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklasse

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	108	37 (34)	113	36 (32)	1,08 [0,75; 1,56]; 0,6756
---	-----	---------	-----	---------	---------------------------------



Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	108	11 (10)	113	14 (12)	0,80 [0,38; 1,68]; 0,5495
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	108	11 (10)	113	15 (13)	0,76 [0,36; 1,61]; 0,4776
Allgemeine Erkrankungen und Bes- chwerden am Verabreichungsort	108	21 (19)	113	25 (22)	0,88 [0,52; 1,49]; 0,6403
– Fleber (PT)	108	9 (8)	113	15 (13)	0,62 [0,27; 1,39]; 0,2418
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	108	68 (63)	113	65 (58)	1,10 [0,89; 1,36]; 0,3814
– Wundkomplikation (PT)	108	66 (61)	113	60 (53)	1,16 [0,92; 1,47]; 0,2017

- a FAS-Population.
- b Stratifizierte Analyse. Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach EB-Subtyp und Zielwundengrößenkategorie.
- c Bei 1 Person in der Interventionsgruppe wurde fälschlicherweise eine Wundinfektion als Infektion der Zielwunde gemeldet, obwohl es sich um eine Infektion einer „anderen“ Wunde handelte. Es wurde post hoc mit den korrigierten Ereignisraten (1 [0,9 %] vs. 5 [4,4 %]) eine korrigierte Analyse durchgeführt, wobei ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet wurde (relatives Risiko 0,23 [95%-KI 0,03; 1,97];  $p = 0,142$ ).
- d Zu Baseline wiesen 33 Personen im Interventionsarm und 30 Personen im Kontrollarm mindestens 1 zusätzliche Wunde auf (Tabelle 10).
- e Es liegen keine Angaben vor, wie viele Personen von anderen Wunden betroffen waren. Die korrigierte Auswertung (siehe Fußnote c) ergab eine Inzidenz von 13 (12 %) vs. 18 (16 %) Personen mit Wundinfektionen anderer Wunden.
- f Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, EB-Subtyp, Zielwundengrößenkategorie, Wundauflagentyp bis Tag 90, Baseline-Hämoglobin, Baseline-Albumin und Alter der Wunde als Kovariaten. p-Wert basiert auf Log-Rank-Test stratifiziert nach EB-Subtyp.
- g Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. %-Anteil bezogen auf die randomisierte Studienpopulation.
- h Stratifizierte Analyse: ANCOVA mit Behandlungsgruppe und EB-Ausprägung und Zielwundengröße zu Baseline als feste Effekte und Baseline-Wert als Kovariate.
- i Skala 0–10. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen größeren Schmerz.
- j Aufgrund der geringen Anzahl an Personen war die Teststatistik inklusive p-Wert für die geplante Analyse (2-seitiger Wilcoxon-Rangsummentest, stratifiziert nach EB-Subtyp und Zielwundengrößenkategorie zu Baseline) nicht schätzbar.
- k 2-seitiger Wilcoxon-Rangsummentest unter Verwendung der Van-Elteren-Erweiterung, stratifiziert nach EB-Subtyp und Zielwundengrößenkategorie zu Baseline.
- l Skala 0–4. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen stärkeren Juckreiz.
- m Skala 0–100. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen stärkeren Juckreiz.
- n Einige Studienzentren nutzten eine falsche Länge der kontinuierlichen VAS für die Domänen Stärke und Belastung. Es wurde post hoc eine korrigierte Analyse durchgeführt, bei der die Werte, die mit einer falsch bemessenen Skala erfasst wurden, auf die richtige Skala konvertiert wurden. Die korrigierte Analyse führte zu keinem von der hier abgebildeten Analyse abweichendem Ergebnis.
- o Safety Analysis Set der Studie EASE ohne Personen mit EB simplex ( $n = 1$  pro Behandlungsarm).
- p Cochran-Mantel-Haenszel-Chi<sup>2</sup>-Hypothesentest stratifiziert nach den Faktoren EB-Ausprägung und EB-Zielwundengrößenkategorie.
- q Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Ende der DBP. Bei Verschluss der Wunde war die Weiterbehandlung nicht notwendig. Die Verschlechterung des Wundstatus, Infektion der EB-Zielwunde, das Auftreten inakzeptabler UE und die Anwendung nicht erlaubter Begleitmedikamente waren wesentliche protokolldefinierte Abbruchgründe. Die möglichen Abbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen ein konkurrierendes Ereignis für einen Therapieabbruch aufgrund von UE dar. Vor dem Hintergrund, dass diese Ereignisse nur in geringem Umfang aufgetreten sind, haben sie keine Auswirkungen auf die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten.

#### Verwendete Abkürzungen:

ANCOVA: Analysis of covariance; BSAP: Body Surface Area Percentage; DBP: doppelblinde Periode; EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; FLACC: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; NE: nicht schätzbar; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala



2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 6 Monaten mit Wunden im Zusammenhang mit dystropher bzw. junktionaler Epidermolysis bullosa

ca. 270 bis 860 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Filsuvez (Wirkstoff: Birkenrindenextrakt) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Februar 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/filsuvez-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/filsuvez-epar-product-information_de.pdf)

4. Therapeutenkosten

Jahrestherapeutenkosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapeutenkosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Birkenrindenextrakt	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Birkenrindenextrakt eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Birkenrindenextrakt zur Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa (EB) bei Patienten ab 6 Monaten eingesetzt werden können:

Kinder, Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 6 Monaten mit Wunden im Zusammenhang mit dystropher bzw. junktionaler Epidermolysis bullosa

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

## II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Februar 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken



## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Birkenrindenextrakt zur Behandlung der von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa bei Patienten ab 6 Monaten ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Birkenrindenextrakt eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 25. Januar 2023 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Birkenrindenextrakt (Wundbehandlung bei Epidermolysis bullosa (ab 6 Mon



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Birkenrindenextrakt (Wundbehandlung bei Epidermolysis bullosa (ab 6 Monaten))

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Birkenrindenextrakt
- **Handelsname:** Filsuvez
- **Therapeutisches Gebiet:** dystrophe und junktionale Epidermolysis bullosa (Sonstiges)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Amryt Pharma GmbH
- **Orphan Drug:** ja

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-862)

#### Modul 1

(PDF 316,61 kB)

#### Modul 2

(PDF 609,03 kB)

#### Modul 3

(PDF 989,05 kB)

#### Modul 4

(PDF 5,72 MB)

#### Modul 4A Anhang 4-G

(PDF 98,97 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2022 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung G-BA**

(PDF 931,51 kB)

### **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG**

(PDF 317,18 kB)

## **Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2022
  - Mündliche Anhörung: 09.01.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Birkenrindenextrakt - 2022-09-01-D-862*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 09.01.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2023 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Birkenrindenextrakt (Wundbehandlung bei Epidermolysis bullosa (ab 6 Mon  
**Zugehörige Verfahren**

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Januar 2023 um 15:29 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Birkenrindenextrakt**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Amryt Pharma GmbH	22.12.2022
Krystal Biotech	19.12.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	22.12.2022
Prof. Dr. med. Dimitra Kiritsi und Dr. med. Franziska Schauer, UK Freiburg, Klinik für Dermatologie und Venerologie Kompetenzzentrum Fragile Haut & Epidermolysis bullosa Epidermolysis bullosa-Zentrum	22.12.2022

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Amryt Pharma GmbH</b>						
Frau Peper	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Eisen	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Assmann	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Frau Dr. Löwe	nein	ja	nein	nein	nein	nein
<b>Krystal Biotech</b>						
Herr Dr. Trilling	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. von Wulffen	ja	ja	nein	nein	nein	nein
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V</b>						
Herr Dr. Rasch	Ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Universitätsklinikum Freiburg (Klinik für Dermatologie und Venerologie)</b>						
Frau Prof. Dr. Kiritsi	nein	ja	ja	ja	nein	ja
Frau Dr. Schauer	nein	ja	ja	nein	nein	nein



## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Amryt Pharma GmbH

Datum	22. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Birkenrindenextrakt/Filsuvez®
Stellungnahme von	Amryt Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hinsichtlich der Bewertung der Angaben zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) sowie zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (IQWiG Bericht Nr. 1 464, Dossierbewertung Auftrag G22-30) für den Wirkstoff Birkenrindenextrakt (nachfolgend als Filsuvez Gel bezeichnet) wurden am 01.12.2022 veröffentlicht.</p> <p>Filsuvez Gel ist in Form eines äußerlich anzuwendenden Gels für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen: <i>„Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa bei Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten“</i> [1]. Es handelt sich hierbei um das erste spezifisch für die Epidermolysis bullosa (EB) zugelassene Arzneimittel.</p> <p>Unter der Bezeichnung „Epidermolysis bullosa“ wird eine Gruppe äußerst seltener Genodermatosen zusammengefasst, die mit einer mukokutanen Fragilität und Blasenbildung schon bei geringer mechanischer Einwirkung assoziiert sind [2]. Ursächlich für die Entstehung der EB sind Mutationen von Genen, die in den meisten Fällen für Ankerproteine der dermoepidermalen Junktionszone kodieren [3-6]. Die daraus resultierenden Defekte der Ankerproteine führen zu der bereits genannten Blasenbildung innerhalb der Haut, die in Abhängigkeit von der Lokalisation der defekten Proteine unterschiedlich tief sein kann, und die Grundlage für die aktuelle Klassifikation der EB darstellt [7; 8]. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Filsuvez Gel umfasst spezifisch nur die Junktionale EB (JEB) sowie die Dystrophe EB (DEB).</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen insbesondere zum Krankheitsbild werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sowohl die JEB als auch die DEB sind mit einer gestörten Wundheilung und einer wiederkehrenden Blasenbildung der Haut infolge mechanischer Einwirkung assoziiert, die in akuten und persistierenden, teils infizierten Wunden, anhaltenden Entzündungen und nicht verheilenden Ulcera resultiert und mit Narbenbildung einhergeht [3; 5]. Infizierte und chronische Wunden stellen eine der häufigsten Komplikationen der EB dar und können bis zur Sepsis führen [9; 10]. Je nach Ausprägung sind bis zu ca. 50 %, in Extremfällen sogar bis zu ca. 80 % der Körperoberfläche von Wunden betroffen [11-13]. Dementsprechend hoch ist der Aufwand der Wundversorgung: Hierbei handelt es sich um eine hoch komplexe, äußerst zeitaufwendige und schmerzhafteste Prozedur, die sich aus Ganzkörperbädern zur Lösung der Wundaufgaben, Reinigung der Wunden und Wundaufgabenwechsel zusammensetzt, die insbesondere für Kinder und ihre pflegenden Angehörigen eine starke Belastung darstellt. Aufgrund des entstehenden prozeduralen Schmerzes wird die Verwendung von Anxiolytika und Analgetika einschließlich von Opioiden empfohlen [3; 14].</p> <p>Die Vielzahl sensorischer Nervenendigungen im Wundbett und die Wundheilung selbst sind Auslöser für Juckreiz und Schmerz. In vielen Fällen kommt es bei den Patienten zu einem <i>Circulus vitiosus</i> („Juckreiz-Kratz-Zyklus“) aus wiederholter Verletzung und Blasenbildung durch das Kratzen der Haut als mechanischer Einwirkung infolge des auftretenden Juckreizes. Durch beide Symptome kommt es bei den Patienten außerdem zu Schlafstörungen, die entsprechend Fatigue und eine verminderte Leistungsfähigkeit nach sich ziehen [15].</p> <p>Während sich die EB zu Beginn primär als reine Hauterkrankung präsentiert, führt der chronisch stattfindende Entzündungsprozess im Verlauf der Erkrankung aufgrund des dauerhaften Wundgeschehens, der</p>	

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dadurch bedingten Anämie, die ebenfalls einen negativen Einfluss auf die Wundheilung hat, und der begünstigten bakteriellen Kolonisierung der entstehenden Wunden dazu, dass auch systemische Komplikationen auftreten. Eine beschleunigte Wundheilung kann im Umkehrschluss dazu führen, dass das Risiko für eine Chronifizierung des Entzündungsprozesses, für die resultierende Anämie sowie bakterielle Infektionen verringert wird. Ansonsten entwickelt sich die EB insbesondere in schweren Fällen hin zu einer Multisystemerkrankung. Es können neben Haut und Schleimhäuten auch andere Organe betroffen sein. Beispielsweise führen Stenosen der Speiseröhre durch intra-ösophageale Blasen zu einer verminderten Nahrungsaufnahme und damit einem schlechten Ernährungszustand, der wiederum eine verringerte Immunabwehr und damit erhöhte Infektanfälligkeit bedingt [16]. Die schon angesprochene Anämie kann aufgrund der Mangelernährung, exazerbiert werden und führt neben dem negativen Einfluss auf die Wundheilung zu weiteren Symptomen wie z. B. Fatigue [10]. Eine äußerst schwerwiegende Komplikation der EB sind Plattenepithelkarzinome, die vermehrt bei chronischen und schwer heilenden Wunden zu finden sind, und bei den davon betroffenen EB-Patienten häufig die Todesursache darstellen [7; 17; 18]. Da die Karzinogenese vorrangig im fibrotischen und entzündlichen Wundmilieu stattfindet, kann eine beschleunigte Wundheilung – wie sie unter Behandlung mit Filsuvez Gel zu beobachten ist (siehe hierzu auch nachfolgend die Ausführungen zum Endpunkt Wundverschluss) – persistierenden Wunden und somit dem Auftreten von Plattenepithelkarzinomen entgegenwirken. Weitere mit der EB assoziierte Symptome können außerdem Kardiomyopathie, eine gestörte Leberfunktion bis hin zur Fettleber, Zahnschädigungen (Defekte des Zahnschmelzes inkl. erhöhter Kariesneigung) und</p>	

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Osteopenie/Osteoporose umfassen. Die Gesamtheit der vorliegenden Symptome und die damit verbundene medizinische Versorgung belastet die Patienten und ihre Angehörigen nachhaltig und beeinträchtigt deren Lebensqualität immens [19].</p> <p>Die derzeitige Versorgung der Patienten erfolgt rein symptomorientiert und fokussiert sich auf das Wundmanagement und die Prophylaxe bzw. Therapie schwerwiegender Komplikationen (z. B. von Infektionen). So werden unterschiedliche Wundauflagen, symptomatische Maßnahmen zur Behandlung von Schmerz und Juckreiz, topische und systemische Anti(mikro)biotika zur Behandlung von Wundinfektionen sowie topische und systemische Steroide angewendet. Weiterhin erhalten viele Patienten zusätzlich auch zentralnervös wirksame Substanzen wie Psychopharmaka und Sedativa. Diese dienen einerseits der Eindämmung von therapieresistenten Symptomen wie Juckreiz, andererseits der Behandlung von Depressionen, Schlaflosigkeit und Angstzuständen bei EB-Patienten [9; 20; 21]. Ferner kommen aber auch weitere Produkte zur topischen Anwendung und Hausmittel zum Einsatz, die nicht für die spezifische Behandlung von EB-Wunden vorgesehen sind und allenfalls zu einer limitierten Symptomlinderung führen. Außerdem muss bedacht werden, dass die Verwendung solcher im Regelfall nicht-sterilen Produkte bzw. die Verwendung von Produkten in Behältnissen, die zu mehrfacher Entnahme gedacht und mit einer damit verbundenen erhöhten mikrobiellen Belastung assoziiert sind, potenziell mit Risiken wie der Entstehung von Wundinfektionen durch dieser Produkte behaftet ist [16; 22]. Mit Filsuvez Gel steht hier erstmals eine spezifisch für die EB zugelassene Therapieoption zur Verfügung.</p> <p>Grundlage der Zulassung von Filsuvez Gel bildet die Phase 3-Studie EASE („Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, zulassungsbegründende Phase-III-Studie BEB-13 (im</p>

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bullosa“), eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Parallelgruppenstudie. Im Rahmen dieser Studie wird Filsuvez Gel in der doppelblinden Studienphase von 90 Tagen Dauer mit Kontrollgel verglichen, welches zum Zwecke der Verblindung der Haptik/Viskosität und dem Aussehen von Filsuvez Gel nachempfunden war. Insgesamt liegen hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Filsuvez Gel mit der auf die doppelblinde Phase folgenden offenen Follow-Up-Phase Daten über insgesamt bis zu 27 Monate vor. Die Studie EASE ist inzwischen vollständig abgeschlossen.</p> <p>Im Rahmen der Studie EASE zeigten Patienten unter Therapie mit Filsuvez Gel statistisch signifikant häufiger einen ersten vollständigen Wundverschluss innerhalb von 45 Tagen. Die hierdurch erreichte Abnahme der Krankheitsbelastung stellt einen unmittelbaren und eindeutigen Vorteil für EB-Patienten dar. Insgesamt ist zu den Betrachtungen zum Wundverschluss im Allgemeinen anzumerken, dass für die mit dem Modul 4 des hier relevanten Nutzenbewertungs dossiers vorgelegten Analysen insgesamt zwei Patienten mit Epidermolysis bullosa simplex (EBS) ausgeschlossen wurden, da sie nicht vom Anwendungsgebiet von Filsuvez Gel umfasst sind. Diese zwei Patienten stellen nach Einschätzung des G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung einen vernachlässigbaren Anteil dar, sodass im Folgenden alle im Rahmen dieser Stellungnahme dargestellten Analysen basierend auf der im klinischen Studienbericht (clinical study report, CSR) berichteten Studienpopulation durchgeführt wurden. Ausnahme hiervon bilden die Auswertungen der Sicherheit, für die auch im Rahmen der Nutzenbewertung auf die im entsprechenden Modul 4 dargestellten Analysen Bezug genommen wurde. Auch die</p>	<p>nachfolgenden Studie EASE) vor. In der Studie wurden 223 Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 4 Jahren mit Epidermolysis bullosa (EB), der diagnostizierten Subtypen dystropher EB, junctionaler EB und Kindler-EB, sowie akuten EB-bedingten Wunden, welche weniger als 9 Monate alt sind, eine Mindestgröße von 10 cm<sup>2</sup> und keine Zeichen einer lokalen Infektion aufweisen, eingeschlossen. Es waren Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die 7 Tage vor Studieneinschluss eine systemische Antibiose und 30 Tage vor Studieneinschluss eine topische bzw. systemische Kortikosteroid-Therapie erhalten haben.</p> <p>Es wurde 1:1 in den Behandlungsarm mit Birkenrindenextrakt (N = 109) oder den Placebo-Arm mit einem Kontrollgel (N = 114) randomisiert und sowohl nach EB Subtyp sowie der Größe der zu behandelnden Wunde stratifiziert. Die Anwendung des Birkenrindenextraktes sowie des Kontrollgel erfolgte bei jedem Wundaufgabenwechsel jedoch mindestens alle 4 Tage. Die Anwendung entsprach dabei den Angaben in der Fachinformation. Es wurde sowohl die EB-Zielwunden als auch andere von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperstellen behandelt. Im Rahmen der Studie war bis zum dritten Monat eine Therapie mit topischen bzw. systemischen Antibiotika bzw. Kortikosteroiden nicht erlaubt.</p> <p>Primärer Endpunkt war unter anderem der Anteil der Personen mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde gemäß klinischer Beurteilung durch das Prüfpersonal innerhalb von 45 Tagen. Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.</p>

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nutzenbewertungsrelevanten Sensitivitätsanalysen zum Wundverschluss liegen für die Gesamtstudienpopulation vor.</p> <p>Die Ergebnisse zum Wundverschluss spiegelten sich auch unmittelbar in weiteren statistisch signifikanten und patientenrelevanten Ergebnissen wider: Zum einen reduzierte sich unter Filsuvez Gel die Häufigkeit der notwendigen Wundauflagenwechsel deutlich, zum anderen wiesen die Patienten dadurch auch geringere prozedurale (d. h. mit dem Wundauflagenwechsel assoziierte) Schmerzen auf. Beides hat nachhaltigen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten, da zum einen die Notwendigkeit aufwendiger und schmerzhafter Prozeduren im Rahmen des Wundauflagenwechsels verringert und zum anderen auch die Symptomlast des Schmerzes gemindert wird. Diese Ergebnisse zeigten sich auch im Rahmen der offenen Follow-Up-Phase zu Monat 3 für den Endpunkt „Schmerz“ (letzter Zeitpunkt der Erhebung von Daten zu diesem Endpunkt) bzw. zu Monat 24, d. h. bis zum Ende der offenen Follow-Up-Phase, für den Endpunkt „Wundauflagenwechsel“.</p> <p>Weitere positive Effekte von Filsuvez Gel konnten im Rahmen der Studie EASE auch im Hinblick auf den Juckreiz, das Auftreten schwerwiegender Wundinfektionen sowie die Gesamtwundbelastung (beurteilt anhand der insgesamt von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche [Body Surface Area Percentage, BSAP] sowie des EBDASI [Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index]) beobachtet werden. Beim Juckreiz handelt es sich um ein die Patienten sehr belastendes Symptom, dessen Linderung auch unmittelbar mit einer Verbesserung der Schlafqualität und einer Unterbrechung des ‚Juckreiz-Kratz-Zyklus‘ assoziiert ist. Eine weitere Komplikation der EB in Form von schwerwiegenden Wundinfektionen wird durch Filsuvez Gel ebenfalls beeinflusst. Auch hierbei wird eine Art „Teufelskreis“</p>	<p>Die Studie bestand aus einer 90-tägigen randomisiert kontrollierten, doppelblinden Periode (DBP), gefolgt von einer 4-monatigen einarmigen Open-Label-Follow-up-Periode (OLP).</p>

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unterbrochen, da Infektionen die Wundheilung negativ beeinträchtigen und die Wunden entsprechend persistieren und chronifizieren können. Des Weiteren ist die Reduktion der Gesamtwundbelastung gemessen mittels BSAP und EBDASI durch Filsuvez Gel hervorzuheben. In Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei EB um eine chronische, progressiv-verlaufende Erkrankung handelt, ist dies ein bemerkenswerter Effekt der Behandlung mit Filsuvez Gel, der sich nachhaltig auch in der offenen Follow-Up-Phase bestätigt.</p> <p>Zusammengefasst hält Amryt Pharma unter Berücksichtigung der vorgenannten Punkte an der Einschätzung fest, dass für Filsuvez Gel ein klinisch relevanter Zusatznutzen vorliegt, welcher mindestens mit ‚gering‘ quantifiziert werden sollte.</p> <p>Amryt Pharma nimmt zu folgenden spezifischen Aspekten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Operationalisierung des Wundverschlusses</li><li>2. Patientenrelevanz von Wundstatus, BSAP und EBDASI</li><li>3. Patientenrelevanz des Wundaufgabenwechsels</li><li>4. Zusammensetzung des Kontrollgels</li><li>5. Auftreten zusätzlicher Wunden im Kontext von Wundinfektionen</li><li>6. Auswertungen zur Sicherheit unter Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</li><li>7. Methodik der statistischen Analysen</li></ol>	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA NB  S. 16, Z. 9 ff.	<p><u>Wundverschluss</u></p> <p><u>Bestätigung des Wundverschlusses nach 7 Tagen</u></p> <p><i>„Allen Operationalisierungen ist gemeinsam, dass eine Bestätigung des Wundverschlusses anhand von Folgeuntersuchungen abweichend von den Empfehlungen der FDA zu diesem Endpunkt nicht für die Ereignisdefinition erforderlich war. Die FDA empfiehlt beispielsweise in klinischen Studien einen vollständigen Wundverschluss als Reepithelisierung der Haut ohne Drainage oder Verbandsbedarf, welche in 2 aufeinander folgenden Visiten im Abstand von 2 Wochen bestätigt wird, zu definieren.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Gemäß der 'FDA Guidance for Industry: Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds – Developing Products for Treatment' ist der Verschluss chronischer, nicht-heilender Wunden einer der objektivsten und klinischen bedeutsamsten Endpunkte, um die Wundheilung zu erfassen [23]. Dieser Endpunkt erfüllt dementsprechend aus Sicht der Amryt Pharma die Anforderung der Leitlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) für klinische Studien in kleinen Patientenpopulationen (CHMP/EWP/83561/2005), dass idealerweise ein „harter“ und klinisch relevanter Endpunkt</p>	<p><i>vollständiger Wundverschluss</i></p> <p>Aufgrund der vorliegenden genetischen Disposition bei der Epidermolysis bullosa, ist die Bildung von Kollagen und damit der Verbindung der Hautschichten der Patientinnen und Patienten maßgeblich gestört. Durch diese Defekt ist die Hautbarriere nicht vollständig intakt und es treten schon bei geringen Traumata Wunden auf, welche eine verringerte Heilungsrate aufweisen. Vor diesem Hintergrund stellt der vollständige Verschluss einer Wunde einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p> <p>Der Endpunkt Wundverschluss war in der Studie EASE definiert als das erstes Auftreten einer vollständigen Reepithelisierung ohne Exsudat der prädefinierten EB-Zielwunde und bezieht sich auf den Wundstatus der EB-Zielwunde, welche zu Baseline basierend auf den Zielwundenkriterien (oberflächliche Wunde mit einer Größe von 10–50 cm<sup>2</sup> und einem Alter von ≥ 21 Tagen bis &lt; 9 Monaten, nicht im Anogenitalbereich liegend) ausgewählt wurde. Alle Wunden, die den Zielwundenkriterien entsprachen, wurden zu Baseline hinsichtlich Größe, Lokalisation und Alter im sogenannten Body Chart erfasst sowie nach standardisierten Vorgaben fotografiert.</p> <p>Für die Erhebung des Wundverschlusses wurden verschiedenen Operationalisierungen vorgelegt: basierend auf einer klinischen</p>

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>verwendet werden soll [24]. Ein vollständiger Wundverschluss wird gemäß der vorgenannten Guideline der Food &amp; Drug Administration (FDA) definiert als Reepithelisierung der Haut ohne Exsudat oder die Erforderlichkeit der Verwendung von Wundaufgaben an zwei aufeinanderfolgenden Studienbesuchen [23].</p> <p>Die Empfehlungen der FDA beziehen sich jedoch nicht auf EB-Wunden, sondern auf Wunden im Rahmen anderer chronischer Hauterkrankungen (z. B. Ulcera der Haut) sowie im Fall von Verbrennungen. Die Anforderungen an einen vollständigen Wundverschluss können nicht unmittelbar auf Wunden von EB-Patienten übertragen werden, da nicht davon auszugehen ist, dass bei EB-Patienten tatsächlich ein dauerhafter Wundverschluss erreicht werden kann. Dies liegt darin begründet, dass EB-Patienten unter einer extremen Fragilität der Haut leiden und sich Wunden bei diesen Patienten bereits nach geringfügigen Traumata wieder öffnen. Somit ist das Erreichen eines wie in der FDA Guidance geforderten dauerhaften vollständigen Wundverschlusses über 14 Tage ein bei EB-Patienten schwierig zu erreichender Endpunkt, und bereits ein kurzzeitiger vollständiger Wundverschluss stellt einen Behandlungserfolg dar. Außerdem treten EB-Wunden am ganzen Körper auf und betreffen auch Körperregionen, die naturgemäß häufiger mechanischen Belastungen ausgesetzt sind (z. B. Gelenkübergreifende Wunden) und somit häufiger retraumatisiert werden können. Das Risiko für eine</p>	<p>Untersuchung durch geschultes Prüfpersonal, auf einer Beurteilung der EB-Zielwunde hinsichtlich Wundverschluss bzw. Wundgröße anhand der Fotodokumentation durch 2 unabhängige Personen des Prüfpersonals sowie auf der Einschätzung der Patientin bzw. des Patienten.</p> <p>Die Bewertung anhand von Wundfotografien bietet eine standardisierte und unabhängige Beurteilung der Wundgröße. Aber es bestehen Unsicherheiten, inwieweit andere Wundheilungsaspekte (u. a. Exsudat) durch Fotografien abgebildet und ausreichend sicher bewertet werden können. Ebenso ist die Patientenbeurteilung nachrangig zu betrachten, da gleichzeitig eine klinische Beurteilung vorliegt. Die Operationalisierung über die klinische Beurteilung der Wunde wird daher als die geeignetste Erhebung des Wundverschlusses angesehen.</p> <p>Da die Analysen zum Endpunkt Wundverschluss nur Ereignisse der ersten 45 Tage abbilden, wird zusätzlich die Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde gemäß klinischer Beurteilung ergänzend dargestellt.</p> <p>Die Bestätigung des Wundverschlusses war in der Studie EASE nicht Teil der Ereignisdefinition. Dies führt in allen aufgeführten Operationalisierungen des Endpunktes vollständiger Wundverschluss zu Unsicherheiten, da alle Ereignisse zum ersten vollständigen Wundverschluss der Zielwunde bis zum Tag 45 berück-</p>

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Retraumatisierung steigt natürlich auch mit zunehmender Häufigkeit von notwendigen Arztbesuchen wie z. B. im Rahmen der Studienbesuche in Studienzentren. Da EB eine seltene Erkrankung ist, für die es wenige spezialisierte Behandlungszentren gibt, lebt die Mehrheit der Patienten weit entfernt von Studienzentren; die Anreise für eine zweite Bewertung des Wundverschlusses innerhalb eines kurzen Zeitraums stellt deshalb eine große zusätzliche Belastung mit dem inhärenten Risiko weiterer Traumatisierung dar. Aus diesem Grund hat die FDA bestätigt, dass sie einer kürzeren Beobachtungszeit für die Bestätigung des Wundverschlusses nach 7 anstelle von 14 Tagen zustimmen würde [25].</p> <p>In der 2019 veröffentlichten FDA Guidance zur Entwicklung von dermatologischen Arzneimitteln für EB hat die FDA dezidiert darauf hingewiesen, dass es derzeit zu wenig Studienerfahrung gebe, um definierte Endpunkte zu bestimmen, dass die Guidance zur Behandlung chronischer Wunden nur eine Richtlinie darstellen könne, die Pathophysiologie der EB jedoch spezifische Ansätze erfordere, und dass die Anzahl der Studienvisiten für Patienten zu minimieren sei [26]. Zieht man den pathophysiologisch gestörten Mechanismus des Wundverschlusses bei EB-Patienten, die Charakteristik von EB-Wunden, sowie die angestrebte Reduktion der Studienvisiten in Betracht, ist die Bestätigung des Wundverschlusses nach 7 Tagen angemessen.</p>	<p>sichtigt wurden, unabhängig davon, ob der Wundverschluss an Tag 7 bzw. Tag 45 fortbestand.</p> <p>Eine Tipping-Point-Analyse der primären Analyse zeigt, dass die Effektschätzung mit Unsicherheiten behaftet ist. Je nach Szenario war das Ergebnis dieses Endpunktes bereits beim Ersetzen von einer Person und spätestens von drei Personen nicht mehr signifikant. Für einen Großteil der in der primären Analyse erfassten Wundverschlüsse konnte keine Bestätigung nach 7 Tagen im Rahmen der supportiven Analyse dokumentiert werden. Das Verzerrungspotential dieser supportiven Analyse nach 7 Tagen ist aufgrund eines hohen Anteils fehlender Werte und des deutlichen Unterschieds zwischen den Gruppen in den fehlenden Werten hoch und die Aussagekraft des Ergebnisses entsprechend eingeschränkt.</p> <p>Im Endpunkt erster vollständiger Wundverschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen gemäß klinischer Beurteilung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Birkenrindenextrakt gegenüber Placebo. In den weiteren Operationalisierungen des Endpunktes zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p>

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erschwerend kommt hinzu, dass die Wundheilung bei EB auch durch systemische Faktoren wie die mit der EB assoziierten Anämie und den schlechten Ernährungszustand beeinträchtigt wird. Es stellt sich daher die Frage, ob in diesem besonderen Patientenkollektiv die Beschleunigung der Wundheilung eine höhere Patientenrelevanz aufweist als die Stabilität der Wundheilung (d. h. des dauerhaften Wundverschlusses). In diesem Kontext muss auch erwähnt werden, dass die Behandlung mit Filsuvez Gel beendet wurde, sobald die Wunde verschlossen war. Dabei ist zu beachten, dass es sich bei EB um eine Genodermatose handelt, die durch die Behandlung mit Filsuvez Gel nicht ursächlich behandelt wird. Die der Erkrankung zugrundeliegende Abwesenheit von Strukturproteinen der Haut wird durch Filsuvez Gel nicht adressiert, sodass jeglicher Einfluss von Filsuvez Gel auf die Wundheilung einen beachtlichen Behandlungserfolg darstellt. Auch die vom Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der EMA eingesetzte Ad-hoc-Expertengruppe war sich einig, dass „jede Beschleunigung“ und „jeder gewonnene Tag“ in der Wundheilungszeit für EB-Patienten, die an oberflächlichen Wunden leiden, wichtig und klinisch bedeutsam ist [27].</p> <p>Gemäß des CSR der Studie EASE war vorgesehen, dass für alle Patienten mit einem ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde innerhalb der Doppelblindphase eine zusätzliche Studienvisite innerhalb von 7 Tagen zur Bestätigung des Wundverschlusses erfolgen sollte, d.h., diese Studienvisite konnte nur vereinbart</p>	

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden, sobald der Prüfarzte den ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde festgestellt hatte. Diese Kriterien trafen auf 78 Patienten (45/109 Patienten im Filsuvez Gel Arm und 33/114 Patienten im Kontrollgel-Arm zu), von denen 43 Patienten die <i>confirmation of complete closure</i> (CCC) Visite besuchten. Innerhalb von 45 Tagen erreichte eine höhere Anzahl von Patienten in der Filsuvez Gel-Gruppe einen ersten vollständigen Verschluss, der durch eine <i>confirmation of complete closure</i> (CCC)-Beobachtung bestätigt wurde, als die Patienten im Kontrollgel-Arm (19/109 Patienten vs. 10/114 Patienten). Dieser Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (RR = 2,03; OR = 2,29; p = 0,048) [28]. Diese Daten belegen, dass der Wundverschluss unter Filsuvez Gel mit einer doppelt so großen Wahrscheinlichkeit 7 Tage lang aufrechterhalten wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Bestätigung des Wundverschlusses nach 7 Tagen stellt einen angemessenen Zeitrahmen im Fall von EB-Wunden dar und ist dementsprechend geeignet, um im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen zu werden.</p>	

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA NB S. 16, Z. 35 ff.	<p><u>Wundverschluss</u> <u>Patientenschulung zum Erkennen einer Reepithelisierung</u></p> <p><i>„In den Studienunterlagen waren keine Informationen ersichtlich, ob Patientinnen und Patienten ebenfalls eine Schulung erhielten, um eine vollständige Reepithelisierung zu erkennen. Daher wird hinsichtlich des patientenberichteten Wundverschlusses von einer eingeschränkten Validität ausgegangen.“</i></p> <p>Anmerkung: Tatsächlich ist eine vollständig verheilte und reepithelisierte Wunde deutlich von einer noch offenen Wunde zu unterscheiden. Ein wesentlicher und einfach zu erkennender Unterschied liegt darin,</p>	<p>Für die Erhebung des Wundverschlusses wurden verschiedenen Operationalisierungen vorgelegt: basierend auf einer klinischen Untersuchung durch geschultes Prüfpersonal, auf einer Beurteilung der EB-Zielwunde hinsichtlich Wundverschluss bzw. Wundgröße anhand der Fotodokumentation durch 2 unabhängige Personen des Prüfpersonals sowie auf der Einschätzung der Patientin bzw. des Patienten.</p> <p>Die Bewertung anhand von Wundfotografien bietet eine standardisierte und unabhängige Beurteilung der Wundgröße. Aber es bestehen Unsicherheiten, inwieweit andere Wundheilungsaspekte (u. a. Exsudat) durch Fotografien abgebildet und ausreichend sicher bewertet werden können. Ebenso ist die Patientenbeurteilung nachrangig zu betrachten, da gleichzeitig eine klinische Beurteilung vorliegt. Die Operationalisierung über die klinische Beurteilung der Wunde wird daher als die geeignetste Erhebung des Wundverschlusses angesehen.</p>

dass noch offene Wunden im Gegensatz zu geschlossenen Wunden das Licht reflektieren (siehe Abbildung 1).



*Abbildung 1: Wundfotografie einer oberflächlichen EB-Wunde zu Baseline der Studie EASE und nach vollständigem Wundverschluss [29].*

Weiterhin haben unter EB leidende Patienten bzw. ihre pflegenden Angehörigen aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung Erfahrung im Umgang mit und der Versorgung von Wunden und sind somit hochgradig sensibilisiert, um jegliche Veränderung der Wunde und der umgebenden Haut zu erkennen und einzustufen, wann eine intensivierete Wundversorgung notwendig bzw. die Konsultation eines Arztes erforderlich ist.

Darüber hinaus ließ sich im Rahmen der Studie EASE insgesamt beobachten, dass der Anteil an Patienten mit erstem vollständigem Wundverschluss der EB-Zielwunde gemäß Beurteilung durch den Patienten der Erfassung gemäß klinischer Beurteilung ähnlich war.

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>So zeigten 14,9 % der Filsuvez Gel-Patienten gemäß Patientenbeurteilung und 10,1 % der Filsuvez Gel-Patienten gemäß klinischer Beurteilung zu Tag 45 einen Wundverschluss (siehe Tabelle 14.2.2.7.1 und Tabelle 14.2.2.7.2 des CSR der Studie EASE) [28]. Die leichte Diskrepanz kann darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten <i>ex post</i> für die Zeit zwischen den Visiten einen Wundverschluss berichten konnten, während die Prüfarzte den Wundverschluss am Tag der Visite beurteilten [30].</p> <p>Weiterhin wurde für diese Stellungnahme eine weitere Analyse durch Amryt Pharma durchgeführt, um die Vergleichbarkeit aller Beurteilungsmethoden zur Erfassung des Wundverschlusses (klinische Beurteilung, fotografische Beurteilung, Patientenbeurteilung) innerhalb von 45 Tagen zu untersuchen (siehe Tabelle 1). Die Daten zeigen, dass in beiden Behandlungsarmen eine Vergleichbarkeit der drei Bewertungsmethoden von 81 % und somit in der deutlichen Mehrheit der Patienten gegeben ist. Somit gibt es keine Hinweise darauf, dass die Patientenbeurteilung des Wundverschlusses eine eingeschränkte Validität aufweist.</p> <p>Tabelle 1: Vergleich der Anteile der Beurteilungsverfahren für den Endpunkt „Bestätigter erster vollständiger Verschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen“</p> <table border="1" data-bbox="286 1299 1164 1366"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Filsuvez Gel (N = 109)</th> <th>Kontrollgel (N = 114)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	Filsuvez Gel (N = 109)	Kontrollgel (N = 114)				
Parameter	Filsuvez Gel (N = 109)	Kontrollgel (N = 114)						



Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																													
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">n (%)</th> <th style="text-align: center;">n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Vergleich der Anteile der Beurteilungsverfahren</b></td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Klinische Beurteilung</b></td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td style="text-align: center;">45 (41)</td> <td style="text-align: center;">33 (29)</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td style="text-align: center;">64 (59)</td> <td style="text-align: center;">81 (71)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Fotografische Beurteilung</b></td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td style="text-align: center;">45 (41)</td> <td style="text-align: center;">32 (28)</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td style="text-align: center;">64 (59)</td> <td style="text-align: center;">82 (72)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Patientenbeurteilung</b></td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td style="text-align: center;">45 (41)</td> <td style="text-align: center;">31 (27)</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td style="text-align: center;">64 (59)</td> <td style="text-align: center;">83 (73)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Gleichheit in allen drei Beurteilungen</b></td> </tr> <tr> <td>Ja</td> <td style="text-align: center;">88 (81)</td> <td style="text-align: center;">92 (81)</td> </tr> <tr> <td>Nein</td> <td style="text-align: center;">21 (19)</td> <td style="text-align: center;">22 (19)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Amryt Pharma ist die Bewertung des Wundverschlusses durch Patienten als robust zu betrachten und stellt durch Abbildung der Eigenwahrnehmung der Patienten einen für die Nutzenbewertung relevanten Parameter dar.</p>		n (%)	n (%)	<b>Vergleich der Anteile der Beurteilungsverfahren</b>			<b>Klinische Beurteilung</b>			Ja	45 (41)	33 (29)	Nein	64 (59)	81 (71)	<b>Fotografische Beurteilung</b>			Ja	45 (41)	32 (28)	Nein	64 (59)	82 (72)	<b>Patientenbeurteilung</b>			Ja	45 (41)	31 (27)	Nein	64 (59)	83 (73)	<b>Gleichheit in allen drei Beurteilungen</b>			Ja	88 (81)	92 (81)	Nein	21 (19)	22 (19)	N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis			
	n (%)	n (%)																																													
<b>Vergleich der Anteile der Beurteilungsverfahren</b>																																															
<b>Klinische Beurteilung</b>																																															
Ja	45 (41)	33 (29)																																													
Nein	64 (59)	81 (71)																																													
<b>Fotografische Beurteilung</b>																																															
Ja	45 (41)	32 (28)																																													
Nein	64 (59)	82 (72)																																													
<b>Patientenbeurteilung</b>																																															
Ja	45 (41)	31 (27)																																													
Nein	64 (59)	83 (73)																																													
<b>Gleichheit in allen drei Beurteilungen</b>																																															
Ja	88 (81)	92 (81)																																													
Nein	21 (19)	22 (19)																																													
N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis																																															

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA NB S. 16, Z. 41 ff.	<p><u>Wundverschluss</u> <u>Wundfotografien</u></p> <p><i>„Aber es bestehen Unsicherheiten, inwieweit andere Wundheilungsaspekte (u. a. Exsudat) durch Fotografien abgebildet und ausreichend sicher bewertet werden können.“</i></p> <p>Anmerkung: Die FDA hat bestätigt, dass die Verwendung standardisierter Wundfotografien (anstelle der Bewertung durch den Prüfarzt) adäquat ist, wenn bestimmte Vorgaben erfüllt sind [25]. So sollten die Instrumente zur Bewertung der Endpunkte klinischer Studien sowohl präspezifiziert als auch für multizentrische Studien über klinische Zentren hinweg standardisierbar sein. Wenn beispielsweise Fotos zur Messung und Dokumentation von Wundveränderungen verwendet werden, sollten Beleuchtung, Entfernung, Belichtung und Kameratyp in allen klinischen Zentren angegeben und einheitlich sein. Die fotografische Dokumentation von Wunden im Rahmen der</p>	<p>Für die Erhebung des Wundverschlusses wurden verschiedenen Operationalisierungen vorgelegt: basierend auf einer klinischen Untersuchung durch geschultes Prüfpersonal, auf einer Beurteilung der EB-Zielwunde hinsichtlich Wundverschluss bzw. Wundgröße anhand der Fotodokumentation durch 2 unabhängige Personen des Prüfpersonals sowie auf der Einschätzung der Patientin bzw. des Patienten.</p> <p>Die Bewertung anhand von Wundfotografien bietet eine standardisierte und unabhängige Beurteilung der Wundgröße. Aber es bestehen Unsicherheiten, inwieweit andere Wundheilungsaspekte (u. a. Exsudat) durch Fotografien abgebildet und ausreichend sicher bewertet werden können. Ebenso ist die Patientenbeurteilung nachrangig zu betrachten, da gleichzeitig eine klinische Beurteilung vorliegt. Die Operationalisierung über die klinische Beurteilung der Wunde wird daher als die geeignetste Erhebung des Wundverschlusses angesehen.</p>

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie EASE während routinemäßiger Verbandswechsel im Haushalt und während der Erfassung der Wundverschlussendpunkte im Rahmen der Studienbesuche durch standardisierte digitale fotografische Bilder und validierte Auswertung der Bilder entspricht somit den Anforderungen der FDA [23; 25; 26].</p> <p>Weiterhin wurden die standardisierten Wundfotografien von zwei unabhängigen Prüfärzten bewertet und im Falle einer abweichenden Bewertung von einem dritten unabhängigen Experten als Schiedsrichter bewertet. Die Prüfärzte erhielten jeweils ein Training zum Umgang mit dem verwendeten ARANZ Silhouette®-System [28; 31].</p> <p>Wie bereits in Tabelle 1 gezeigt, bestätigen die Ergebnisse der Bewertung der Wundfotografien die Ergebnisse der klinischen Bewertung. Somit waren die beiden getrennten Bewertungsmodi des ersten vollständigen Verschlusses der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen konsistent und lassen auf eine Robustheit der Auswertung auf Basis von Wundfotografien schließen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wundfotografien stellen in Übereinstimmung mit der FDA eine geeignete Methode zur Beurteilung des Wundverschlusses dar und liefern als unabhängige Betrachtungsweise des Wundverschlusses relevante Informationen für die Nutzenbewertung.</p>	

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA NB S. 17, Z. 6 ff.	<p><u>Wundverschluss</u> <u>Zielwunde vs. andere oberflächliche Wunden</u></p> <p><i>„Hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zum Wundverschluss wird darauf hingewiesen, dass sich die Operationalisierungen auf die EB-Zielwunde beziehen und Aussagen zu Effekten des Birkenrindenextraktgels zur Heilung aller oberflächlichen Wunden, die mit der Studienmedikation behandelt wurden, nicht direkt ableitbar sind.“</i></p> <p>Anmerkung: Die prinzipielle Wirkung von Filsuvez Gel unterscheidet sich nicht basierend auf der Klassifikation der Wunde als EB-Zielwunde oder als eine andere oberflächliche Wunde. Dementsprechend ist hier basierend auf dem Wirkmechanismus von Filsuvez Gel kein Unterschied in der klinischen Praxis zu erwarten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Basierend auf dem Wirkmechanismus von Filsuvez Gel ist die Übertragbarkeit der Operationalisierung des Wundverschlusses von der EB-Zielwunde entsprechend auf andere oberflächliche EB-Wunden gegeben.</p>	Es wird auf die oben getroffenen Ausführungen zum Endpunkt vollständiger Wundverschluss verwiesen.

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA NB S. 19, Z. 19 ff.  S. 20, Z. 44 ff.	<p><u>Patientenrelevanz von Wundstatus, BSAP und EBDASI</u></p> <p><i>„Die Patientenrelevanz des Endpunktes ist unklar. Eine Reduktion der betroffenen Körperoberfläche kann je nach Ausmaß patientenrelevant sein, wenn damit ein positiver Effekt für die Betroffenen, z. B. geringeres Infektionsrisiko oder geringerer Juckreiz, verbunden ist. Anhand der vorliegenden Auswertung der prozentualen Veränderung lassen sich dazu jedoch keine direkten Aussagen ableiten.“</i></p> <p><i>„Zusammenfassend wird der Skin Activity Score aufgrund von Unklarheiten in der Patientenrelevanz und Validität nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Der Skin Activity Score liefert gegenüber dem BSAP gemäß Lund-Browder-Diagramm keine weitergehenden Informationen.“</i></p> <p>Anmerkung: Der primäre Endpunkt erfasst eine Beschleunigung der Wundheilung und wird durch die Erfassung der von Wunden betroffenen Körperoberfläche (BSAP) und die mittels EBDASI erfasste EB-Aktivität ergänzt.  Dies trägt vor allem dazu bei, über eine binäre Erfassung der Wundverschlusses hinaus den Effekt einer Behandlung mit Filsuvez Gel zu erfassen. Dabei muss besonders beachtet werden, dass die langfristige Entwicklung der von Wunden betroffenen</p>	<p><i>Wundstatus - Veränderung der EB-Zielwundengröße</i></p> <p>Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit geschlossener Wunde oder gegenüber Baseline verbesserter Wunde wurde sowohl gemäß klinischer Beurteilung in Kombination mit einer Patienteneinschätzung als auch gemäß verblindeter Bewertung anhand der Fotodokumentation erfasst und post hoc ausgewertet. Es verbleiben Unsicherheiten, da unklar ist wie die Patientenselbsteinschätzung zum Wundstatus erfolgte und welche Wundeigenschaften in die Bewertung zur Verbesserung der Wunde einfließen.</p> <p>Da sich weder im vorliegenden Endpunkt zur Veränderung der EB-Zielwundengröße noch in weiteren Endpunkten wie z.B. Schmerz, Juckreiz oder Wundinfektion ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte, und aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten kann der Endpunkt Veränderung der EB-Zielwundengröße unabhängig von der Patientenrelevanz nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden und wird lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Gesamtwundbelastung</i></p> <p>In der Studie EASE wurde zur Beurteilung der Gesamtwundbelastung der Endpunkt Prozentualer Anteil der von oberflächlichen EB-</p>

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Körperoberfläche über die 90-tägige Doppelblindphase der Studie hinaus für Patienten besonders bedeutsam ist und sich in der offenen Follow-Up-Phase der Studie EASE hier entsprechende nachhaltige positive Effekte zeigen. Dies gilt insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass es sich bei EB um eine chronische, progressiv-verlaufende Erkrankung handelt. Ein positiver Einfluss auf die von Wunden betroffene Körperoberfläche ist hier ein relevantes, bisher nicht erreichbares Therapieziel. Auch neuere Studien zu EB (NCT04491604, NCT04227106) beziehen die Bewertung sowohl des vollständigen Wundverschlusses als auch der Verringerung der Wundfläche als wichtige Wirksamkeitsmaße ein [32; 33].</p> <p>Jegliche Reduktion der Wundfläche ist <i>per se</i> patientenrelevant, da unabhängig von Juckreiz, Schmerz und Infektionsrisiko der Bedarf für Wundpflege besteht und damit Auswirkungen auf den Alltag der Patienten und ihrer pflegenden Angehörigen verbunden sind. Auf Basis der Berichte von Patienten und Pflegern konnten Bruckner <i>et al.</i> zeigen, dass bei rund einem Drittel der analysierten EB-Patienten &gt; 30 % der Gesamtkörperoberfläche von Wunden bedeckt war [21]. Dabei ist jegliche Reduktion des von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen BSAP nicht zu unterschätzen. So entspricht eine Reduktion des BSAP um 1 % bereits der Größe der Handfläche eines Patienten.</p>	<p>Wunden betroffenen Körperoberfläche (Body Surface Area Percentage, BSAP) erhoben. Die Erhebung der BSAP erfolgte anhand einer auf dem Lund-Browder-Diagramm basierenden Matrix, welche aus einer Abbildung der Vorder- und Rückseite des Körpers besteht, in die das Prüfpersonal die oberflächlichen EB-Wunden einzeichnete. Auf Basis dieser Zeichnung wurden sogenannte regionale BSAP ermittelt, d. h. der prozentuale Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche für die Regionen Kopf und Nacken, Arme, Rumpf und Beine, und ein Gesamt-BSAP errechnet.</p> <p>Da sich weder im vorliegenden Endpunkt zum prozentualen Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche noch in weiteren Endpunkten wie z.B. Schmerz, Juckreiz oder Wundinfektion ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte, kann der Endpunkt prozentualer Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche unabhängig von der Patientenrelevanz nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden und wird lediglich ergänzend dargestellt.</p> <p>Darüber hinaus wurde die EB-Aktivität mittels des Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI) als weiteres Maß der Gesamtwundbelastung vorgelegt. Der EBDASI setzt sich aus einem Score zur Krankheitsaktivität sowie einem Score zu hervorgerufenen Krankheitsschäden und Komplikationen</p>

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Daten des <i>EBCare</i> Registers zeigen eine signifikante Korrelation zwischen einer größeren Wundfläche und der Verschlechterung des selbstberichteten Schweregrades der Erkrankung sowie der Lebensqualität von EB-Patienten [34]. Eine Verschlechterung des selbstberichteten Schweregrades der Erkrankung konnte wiederum mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung klinischer Manifestationen wie einer Infektion assoziiert werden [16].</p> <p>Weiterhin liefert der EBDASI tatsächlich gegenüber dem BSAP wichtige zusätzliche Informationen. So erfasst der BSAP den prozentualen Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche, der EBDASI berücksichtigt jedoch zusätzlich Blasenbildung und Wundschorf (d. h. die EB-Gesamtaktivität). Der EBDASI wurde von internationalen EB-Experten als passendes Instrument für die erbliche EB aller Altersklassen und Ausprägungen entwickelt, um die EB-Aktivität unabhängig von Hautschäden (z. B. bedingt durch Narbenbildung) zu bewerten [35]. Loh <i>et al.</i> konnten für den EBDASI eine exzellente Inter- und Intra-Rater-Reliabilität sowie eine Konvergenzvalidität in Relation zum <i>Physician Global Assessment</i> und zum <i>Quality of Life in Epidermolysis Bullosa</i> Fragebogen zeigen [35]. Die Inhaltsvalidität wurde festgestellt, indem alle Komplikationen der EB aus der von einem weltweiten Gremium von EB-Experten überprüften Literatur einbezogen wurden. Somit stellt der EBDASI ein valides und</p>	<p>zusammen. Es wurde lediglich der Score zur Krankheitsaktivität vorgelegt. Dieser ist abhängig von der Anzahl und Größe der vorhandenen Läsionen und erfasst das Vorhandensein von Erosionen, Bläschenbildung und Verkrustungen an 10 verschiedenen Körperregionen (Ohren, Gesicht, Nacken, Brust, Bauch, Rücken, Arme, Hände, Beine, Füße). Aufgrund von Unklarheiten in der Validität wird der Endpunkt EB-Aktivität ebenfalls nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>reliables, krankheitsspezifisches Instrument zur Analyse der Krankheitsaktivität unabhängig vom daraus resultierenden Schaden dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zuvor aufgeführten Endpunkte sind für EB-Patienten sowie für die Monitorierung des Krankheitsstatus und des Krankheitsprogresses äußerst relevant und sollten dementsprechend zumindest in der Gesamtschau berücksichtigt werden.</p>	
<p>G-BA NB S. 22, Z. 9 ff.</p>	<p><u>Wundauflagenwechsel</u></p> <p><i>„Die Häufigkeit des Wundauflagenwechsels stellt keinen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV dar. Eine Validierung als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt (z. B. Lebensqualität oder Schmerzen) liegt nicht vor. Die Erfassung von Schmerzreduktion erfolgte zudem in der Studie EASE direkt anhand patientenberichteter Instrumente (siehe Endpunkt Schmerz).“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Patienten mit EB profitieren von einer Verringerung der für den Wundauflagenwechsel benötigten Zeit. Tatsächlich berichteten Patienten und ihre pflegenden Angehörigen, dass die Wundpflege mehrere Stunden dauern kann. So gaben 12,7 % der Patienten an,</p>	<p><i>Häufigkeit des Wundauflagenwechsels</i></p> <p>Der Endpunkt Häufigkeit des Wundauflagenwechsels wurde in der Studie EASE für EB-Zielwunden im elektronischen Case Report Form erfasst. Gemäß Studienprotokoll sollten die Patientinnen und Patienten mindestens alle 4 Tage die Wundauflage wechseln. Die Auswertung erfolgte post hoc.</p> <p>Es zeigte sich im Endpunkt Häufigkeit des Wundauflagenwechsels ein statistisch signifikanter Unterschied von Birkenrindenextrakt gegenüber Placebo. Aufgrund von Unsicherheiten zur klinischen Relevanz und da sich in weiteren Endpunkten v.a. im Endpunkt prozeduraler Schmerz kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte, wird dieser Endpunkt unabhängig von</p>



Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass sie mehr als 4 Stunden täglich mit der Versorgung von Wunden beschäftigt sind. Gleichzeitig benötigten 66,7 % der EB-Patienten bei jedem Wundauflagenwechsel Unterstützung durch pflegende Angehörige [21]. Eine verminderte für den Wundauflagenwechsel benötigte Zeit stellt somit eine große Entlastung für die EB-Patienten dar. Gleichzeitig erleiden Patienten durch reduzierte Wundauflagenwechsel weniger durch das Entfernen und Erneuern der Wundauflagen verursachte Schmerzen sowie weniger Retraumatisierungen durch mechanische Beanspruchung der Haut. Auch psychisch leiden Patienten und pflegende Angehörige weniger, je seltener der Prozess des Wundauflagenwechsels durchgeführt werden muss. Somit vertritt Amryt Pharma weiterhin die Position, dass der Endpunkt „Häufigkeit des Wundauflagenwechsels“ patientenrelevant ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die statistisch signifikanten Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit des Wundauflagenwechsels“ sollten in die Ableitung des Zusatznutzens aufgrund ihrer besonderen Relevanz für die Patienten einbezogen werden.</p>	<p>der Patientenrelevanz nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen und wird lediglich ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA NB S. 49, Z. 4 ff.	<p><u>Kontrollgel</u></p> <p><i>„In der Kontrollgruppe wurde ein Gel aus 85 % Sonnenblumenöl, 5 % gelbem Bienenwachs und 10 % Carnaubawachs eingesetzt. Das Kontrollgel war hinsichtlich Textur und Aussehen mit dem Birkenrindenextraktgel identisch. Durch die vom Interventionsgel abweichende Fettzusammensetzung stellt das Kontrollgel keine Vehikel-Kontrolle dar. Inwieweit das Kontrollgel den in der Versorgung eingesetzten Wundgelen entspricht, ist klinisch zu diskutieren.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Aufgrund der Zusammensetzung von Filsuvez Gel aus den beiden Komponenten Birkenrindenextrakt und Sonnenblumenöl war der Einsatz einer klassischen Vehikel-Kontrolle (d. h. ein ausschließlich aus den Hilfsstoffen von Filsuvez Gel bestehendes Gel) in der Studie EASE nicht möglich. Die Zusammensetzung des Kontrollgels wurde so gewählt, dass dieses zum Zwecke der Verblindung der Haptik/Viskosität und dem Aussehen von Filsuvez Gel nachempfunden war. Bei den beiden im Vergleich zu Filsuvez Gel zusätzlichen Hilfsstoffe gelbes Bienenwachs und Carnaubawachs handelt es sich in der pharmazeutischen und kosmetischen Industrie vielfach eingesetzte Bestandteile von topischen Formulierungen [36; 37]. Das Kontrollgel wurde nicht zu dem Zweck eingesetzt, eine</p>	Die Ausführungen zum Kontrollgel werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>topische Wundversorgung mit einer halbfesten Darreichungsform im Vergleichsarm umzusetzen, sondern stellt aus der Sicht von Amryt Pharma die im Fall der Studie EASE adäquateste Möglichkeit für einen Quasi-Vehikel-Vergleich dar. Somit handelt es sich beim Kontrollgel um eine angemessene Umsetzung der im Rahmen der G-BA Beratung geäußerten Anforderung des Einsatzes eines Trägergels ohne Wirkstoff zum Zwecke der Verblindung im Rahmen der Studie [38].</p> <p>Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurde die Fragestellung, ob das Kontrollgel einen nachteiligen Effekt auf die Wundheilung haben könnte, basierend auf zwei Phase 2-Studien (Studie AHV-18-A und Studie AHV-18-B, welche den Einfluss des Kontrollgels auf die Wundheilung im Vergleich zu Vaseline und keiner Behandlung bzw. im Vergleich zu Vaseline untersuchten) an gesunden Probanden sowie ergänzend Angaben aus der Literatur erörtert. Die EMA kam zu dem Schluss, dass hinreichend dargelegt werden konnte, dass das Kontrollgel keinen nachteiligen Effekt auf die Wundheilung hat [27].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Zusammengefasst kommt Amryt Pharma zu dem Schluss, dass die Verwendung des Kontrollgels die beste Möglichkeit darstellt, eine verblindete Parallelgruppen-Studie im vorliegenden Fall durchzuführen.</p>	

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA NB S. 51, Z. 11 ff.	<p><u>Wundinfektion</u> <u>Zusätzliche Wunden</u></p> <p><i>„Es liegen zusätzlich deskriptive Angaben zur Infektion zusätzlicher Wunden, die den Zielwundenkriterien entsprachen, und anderer Wunden, die den Zielwundenkriterien nicht entsprachen, vor, deren Interpretation jedoch eingeschränkt ist, da nicht alle Untersuchten zusätzliche Wunden aufwiesen bzw. unklar ist, wie viele Personen von anderen Wunden betroffen waren.“</i></p> <p>Anmerkung: Für alle Patienten lag das Risiko vor, dass neben Infektionen der EB-Zielwunde auch andere Wunden infiziert wurden. Die Erhebung der Wundinfektionen wurde getrennt für EB-Zielwunden, zusätzliche Wunden und weitere Wunden, die nicht den Zielwundenkriterien entsprachen, durchgeführt. Zusätzliche Wunden sind definiert als Wunden, die neben der EB-Zielwunde den Zielwundenkriterien entsprechen. Weitere Wunden hingegen entsprechen nicht den</p>	<p><i>Wundinfektion</i></p> <p>Die genetische Disposition, welche der Epidermolysis bullosa zugrunde liegt, sorgt für eine verzögerte Abheilung von bestehenden Wunden. Dabei wird das Risiko einer Wundinfektion durch entsprechende Erregerinfiltration stark durch diese verzögerte Dauer der Wundheilung erhöht. Aufgrund der möglichen schwerwiegenden Folgen einer Wundinfektionen wie z.B. einer Sepsis wird dieser Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.</p> <p>In der Studie EASE wurde der Endpunkt Wundinfektion anhand von UE der Wundinfektion oder der Verwendung topischer bzw. systemischer Antibiotika in Verbindung mit einer Wundinfektion erfasst und nach Schweregrad klassifiziert.</p> <p>Es zeigte sich im Endpunkt Wundinfektion kein statistisch signifikanter Unterschied von Birkenrindenextrakt gegenüber Placebo.</p>

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>Zielwundenkriterien. Eine zusätzliche Auswertung der Gesamtwundfläche abzüglich der Fläche der EB-Zielwunde repräsentiert somit die kombinierte Wundfläche der zusätzlichen und weiteren Wunden (siehe Tabelle 2). Die Ergebnisse verdeutlichen, dass Patienten im Filsuvez Gel-Arm sowie im Kontrollgel-Arm ähnliche Wundflächen aufwiesen, die auf andere Wunden als die EB-Zielwunde zurückgehen.</p> <p><i>Tabelle 2: Wundfläche zusätzlicher und weiterer Wunden</i></p> <table border="1" data-bbox="291 836 1164 1136"> <thead> <tr> <th>Parameter</th> <th>Filsuvez Gel (N = 109)</th> <th>Kontrollgel (N = 114)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Gesamtwundfläche abzüglich EB-Zielwunde (cm<sup>2</sup>)</b></td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>109</td> <td>113</td> </tr> <tr> <td>MW (SD)</td> <td>1198,6 (1061,72)</td> <td>1254,9 (1396,81)</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td>915,5</td> <td>843,2</td> </tr> </tbody> </table> <p>MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Werten; SD: Standard deviation (Standardabweichung)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Berechnung der Gesamtwundfläche nach Abzug der Fläche der EB-Zielwunde verdeutlicht, dass die Patienten neben der EB-Zielwunde unter zusätzlichen und weiteren Wunden litten. Dementsprechend werden die deskriptiven Angaben zur Infektion zusätzlicher Wunden in der Gesamtschau mitberücksichtigt.</p>	Parameter	Filsuvez Gel (N = 109)	Kontrollgel (N = 114)	<b>Gesamtwundfläche abzüglich EB-Zielwunde (cm<sup>2</sup>)</b>			n	109	113	MW (SD)	1198,6 (1061,72)	1254,9 (1396,81)	Median	915,5	843,2	
Parameter	Filsuvez Gel (N = 109)	Kontrollgel (N = 114)															
<b>Gesamtwundfläche abzüglich EB-Zielwunde (cm<sup>2</sup>)</b>																	
n	109	113															
MW (SD)	1198,6 (1061,72)	1254,9 (1396,81)															
Median	915,5	843,2															

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA NB  S. 52, Z. 22 ff.	<p><u>Sicherheit: Vorlage von Ergebnissen zu den Gesamtraten der Studie EASE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse</u></p> <p><i>„Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen vor, bei denen die erkrankungsbezogenen Ereignisse bzw. Ereignisse der Grunderkrankung nicht berücksichtigt sind.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im Rahmen der Studienplanung wurden im Studienprotokoll sogenannte „anticipated adverse events“ festgelegt. Hierbei handelt es sich um Ereignisse, die durch den Prüfarzt als durch den Krankheitsverlauf der EB erwartbar eingestuft wurden. Basis für die Einstufung ist eine im Appendix 2 des Studienprotokolls enthaltene Liste basierend auf Low Level Terms (LLT) [31]. Diese Liste wurde unter Einbeziehung der folgenden Quellen erzeugt: Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UE) aus zwei klinischen Studien zu investigativen Arzneimitteln für die Behandlung der EB [12; 39] sowie einer Publikation zur Entwicklung eines Scoring-Instruments für die Krankheitslast bei EB [5]. Nachfolgend werden die in Appendix 2 des Studienprotokolls aufgeführten Ereignisse bereinigten Ergebnisse für die folgenden Gesamtraten bezüglich der UE vorgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE</li> <li>• Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE</li> </ul>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Ereignis, einschließlich eines klinisch bedeutsamen anormalen Laborbefunds, Symptoms oder einer Krankheit, welche zeitlich mit der Anwendung eines Studienmedikaments im Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Studienmedikament besteht oder nicht. Dabei wurden Endpunkte der Kategorie Morbidität zuzuordnen sind wie die Verschlechterungen des Wundstatus, die Vergrößerung der Wundfläche, Wundinfektionen und die Wiederöffnung der Wunde ebenfalls als UE erfasst. Auch die seitens des pharmazeutischen Unternehmens im Rahmen der Stellungnahmen vorgelegten aggregierten Daten, wird die vorliegende Operationalisierung der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse für die Nutzenbewertung insgesamt als nicht geeignet angesehen. Aufgrund der gleichzeitigen Erfassung von Ereignissen der Grunderkrankung verbleiben weiterhin Unsicherheiten in der Ergebnisinterpretation der Kategorie Nebenwirkungen.</p> <p>In den vorgelegten Auswertungen zu den Gesamtraten der UE, den SUE, schwerer UE und Therapieabbrüchen aufgrund EU zeigten sich</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																									
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE</li> <li>• Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE</li> <li>• Anzahl der Patienten mit mindestens einem lebensbedrohlichen UE</li> </ul> <p>Tabelle 3: Effektschätzer für UE Gesamtraten – Alle Ereignisse sowie unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (doppelblinde Phase der Studie EASE)</p> <table border="1" data-bbox="293 810 1173 1264"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parameter</th> <th>Filsuvez Gel (N = 108)</th> <th>Kontrollgel (N = 113)</th> <th colspan="3">Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>n (%)</th> <th>RR [95 %-KI]</th> <th>OR [95 %-KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE</b></td> </tr> <tr> <td>Alle Ereignisse</td> <td>88 (81)</td> <td>91 (81)</td> <td>1,02 [0,895; 1,154]</td> <td>1,09 [0,551; 2,153]</td> <td>0,8065</td> </tr> <tr> <td>Unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse</td> <td>88 (81)</td> <td>88 (78)</td> <td>1,05 [0,920; 1,201]</td> <td>1,28 [0,659; 2,488]</td> <td>0,4656</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0,04 [-0,066; 0,145]</td> <td></td> <td>0,4663</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE</b></td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	Filsuvez Gel (N = 108)	Kontrollgel (N = 113)	Filsuvez Gel vs. Kontrollgel			n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert	<b>Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE</b>						Alle Ereignisse	88 (81)	91 (81)	1,02 [0,895; 1,154]	1,09 [0,551; 2,153]	0,8065	Unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse	88 (81)	88 (78)	1,05 [0,920; 1,201]	1,28 [0,659; 2,488]	0,4656				0,04 [-0,066; 0,145]		0,4663	<b>Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE</b>						<p>keine statistisch signifikanten Unterschiede von Birkenrindenextrakt gegenüber Placebo.</p> <p>In der Gesamtschau zeigten sich trotz verbleibender Unsicherheiten weder Vorteile noch Nachteile von Birkenrindenextrakt bezüglich der Nebenwirkungen.</p>
Parameter	Filsuvez Gel (N = 108)		Kontrollgel (N = 113)	Filsuvez Gel vs. Kontrollgel																																							
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	p-Wert																																						
<b>Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE</b>																																											
Alle Ereignisse	88 (81)	91 (81)	1,02 [0,895; 1,154]	1,09 [0,551; 2,153]	0,8065																																						
Unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse	88 (81)	88 (78)	1,05 [0,920; 1,201]	1,28 [0,659; 2,488]	0,4656																																						
			0,04 [-0,066; 0,145]		0,4663																																						
<b>Anzahl der Patienten mit mindestens einem milden UE</b>																																											

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Alle Ereignisse	76 (70)	70 (62)	1,16 [0,956; 1,396] 0,1349 1,54 [0,873; 2,714] 0,1364 0,10 [-0,029; 0,219] 0,1317
	Unter Ausschluss erkrankungsbez ogener Ereignisse	76 (70)	69 (61)	1,17 [0,968; 1,419] 0,1036 1,60 [0,907; 2,816] 0,1049 0,10 [-0,020; 0,228] 0,1001
	<b>Anzahl der Patienten mit mindestens einem moderaten UE</b>			
	Alle Ereignisse	37 (34)	49 (43)	0,79 [0,565; 1,096] 0,1568 0,67 [0,383; 1,165] 0,1550 -0,09 [-0,218; 0,034] 0,1516
	Unter Ausschluss erkrankungsbez ogener Ereignisse	37 (34)	46 (41)	0,83 [0,592; 1,165] 0,2810 0,74 [0,423; 1,284] 0,2812 -0,07 [-0,196; 0,057] 0,2786
	<b>Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE</b>			
	Alle Ereignisse	13 (12)	6 (5)	2,40 [0,984; 5,872] 0,0543 2,86 [0,966; 8,445] 0,0577 0,07 [0,001; 0,143] 0,0481
	Unter Ausschluss erkrankungsbez	13 (12)	6 (5)	2,40 [0,984; 5,872] 0,0543 2,86 [0,966; 8,445] 0,0577 0,07 [0,001; 0,143] 0,0481



Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	ogener Ereignisse					
	<b>Anzahl der Patienten mit mindestens einem lebensbedrohlichen UE</b>					
	Alle Ereignisse	1 (1)	0 (0)	1,48 [0,348; 6,329] 0,5937 1,53 [0,321; 7,269] 0,5949 0,01 [-0,009; 0,027] 0,3258		
	Unter Ausschluss erkrankungsbez ogener Ereignisse	1 (1)	0 (0)	1,48 [0,348; 6,329] 0,5937 1,53 [0,321; 7,269] 0,5949 0,01 [-0,009; 0,027] 0,3258		
	ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis					
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Gesamtraten der UE unterscheiden sich nicht in relevantem Maße zwischen der Berechnung auf Basis aller UE und der Berechnung unter Ausschluss erkrankungsbezogener UE. Die Ableitung bezüglich der Angaben zur Sicherheit in Bezug auf den Zusatznutzen von Filsuvez Gel ändern sich somit auch unter Vorlage der neuen Analysen nicht, so dass nach wie vor kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen besteht.</p>					

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt bestätigt sich das bereits auch durch die EMA als akzeptabel eingestufte Sicherheitsprofil von Filsuvez Gel [27].	

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA NB</p> <p>S. 31, Z. 1 ff.</p> <p>S. 29, Z. 38 ff.</p> <p>S. 37, Z. 3 ff.</p>	<p><u>Statistische Analysen: Stellungnahme zur Methodik (parametrischen Auswertungen, fehlende Werte und Tipping-Point-Analysen)</u></p> <p><i>„Es liegen keine Begründungen vor, warum für die Analysen im Modul 4 auf parametrische Methoden gewechselt wurde. So ist unklar, ob davon ausgegangen werden kann, dass entsprechende Annahmen erfüllt sind. Die Unterschiede zwischen den Auswertungen mittels Wilcoxon-Rangsummentest im Vergleich zu ANCOVA gemessen am p-Wert zeigen, dass Ergebnisse zum Teil nicht konsistent sind und eines der Modelle eher nicht robust zu sein scheint. Für die Instrumente FLACC, Wong-Baker FACES Pain Scale und Itch Man Scale werden die parametrischen Auswertungen mittels ANCOVA nicht herangezogen.“</i></p> <p><i>„Für die primäre Analyse zum Wundverschluss wurden fehlende Werte als Nonresponse ersetzt. Das stellt im vorliegenden Fall nicht unbedingt ein konservatives Vorgehen dar, da weniger Personen im Interventionsarm (8 %) im Vergleich zum Kontrollarm (13 %) die DBP frühzeitig abgebrochen haben. Wie viele Personen fehlende Werte für die primäre Analyse (bis Tag 45) aufwiesen, konnte nicht eindeutig nachvollzogen werden.“</i></p> <p><i>„Die Sensitivitätsanalyse mit multipler Imputation für fehlende Werte ohne Anwendung des Tippings erreichte für den primären Endpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis (<math>p = 0,0411</math>). Gemäß der Tipping-Point-Analyse ist der primäre Endpunkt, je nach Szenario, bereits beim Ersetzen von 1 Person und spätestens von 3 Personen nicht mehr</i></p>	<p>Eine Tipping-Point-Analyse der primären Analyse zeigt, dass die Effektschätzung mit Unsicherheiten behaftet ist. Je nach Szenario war das Ergebnis dieses Endpunktes bereits beim Ersetzen von einer Person und spätestens von drei Personen nicht mehr signifikant. Für einen Großteil der in der primären Analyse erfassten Wundverschlüsse konnte keine Bestätigung nach 7 Tagen im Rahmen der supportiven Analyse dokumentiert werden. Das Verzerrungspotential dieser supportiven Analyse nach 7 Tagen ist aufgrund eines hohen Anteils fehlender Werte und des deutlichen Unterschieds zwischen den Gruppen in den fehlenden Werten hoch und die Aussagekraft des Ergebnisses entsprechend eingeschränkt.</p> <p>Im Endpunkt erster vollständiger Wundverschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen gemäß klinischer Beurteilung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Birkenrindenextrakt gegenüber Placebo. In den weiteren Operationalisierungen des Endpunktes zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p>

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>signifikant. So wurde beispielsweise in einem Szenario durch den Switch der imputierten Daten zu Response von bereits 1 Kontrollperson ein nicht-signifikantes Testergebnis erzielt (p-Wert von 0,0570). Der Behandlungseffekt bleibt jedoch insgesamt stabil.“</i></p> <p>Anmerkung: Der Wechsel von den prädefinierten nichtparametrischen Analysen auf parametrische Modelle wurde vorgenommen, um die vom G-BA zur Nutzenbewertung üblicherweise herangezogenen Effektmaße schätzen zu können. Um potenzielle Verzerrungen durch <i>post-hoc</i> vorgenommene Analysen zu minimieren, wurden Modelle verwendet, die für andere Endpunkte bereits im statistischen Analyseplan (SAP) und CSR der Studie EASE vordefiniert waren. Aufgrund der potenziellen Verzerrung durch die <i>post-hoc</i>-Definition der Modelle wird von den betreffenden Endpunkten kein Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Nachfolgend wird dargestellt, wie viele Patienten fehlende Werte in der primären Analyse aufwiesen (siehe Tabelle 4). Nur für jeweils 5 % der mit Filisuvez Gel oder Kontrollgel behandelten Patienten, die einen Verschluss der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen aufwiesen, fehlt mindestens ein Studienbesuch. Somit kann der Anteil an Patienten, die einen oder mehrere Studienbesuche nicht wahrgenommen haben, als vernachlässigbar bezeichnet werden.</p>	

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>Kein Verschluss der Zielwunde trat bei 45 % der mit Filsuvez Gel behandelten sowie bei 55 % der mit Kontrollgel behandelten Patienten auf, die alle Studienbesuche wahrgenommen hatten. Weitere 14 % der Patienten im Filsuvez Gel-Arm sowie im Kontrollgel-Arm, denen mindestens ein Studienbesuch fehlte, hatten keinen Wundverschluss innerhalb von 45 Tagen. Andere fehlende Werte entstanden durch vereinzelte Vorkommnisse wie den Abbruch aufgrund der Entscheidung des Prüfarztes, der Verwendung unerlaubter Medikamente sowie einem Nichterfüllen der Einschlusskriterien.</p> <p><i>Tabelle 4: Fehlende Werte für den Endpunkt „Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (45 Tage, klinische Beurteilung)“</i></p> <table border="1" data-bbox="288 1201 1171 1348"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 1201 730 1281">Parameter</th> <th data-bbox="730 1201 952 1281">Filsuvez Gel (N = 109)</th> <th data-bbox="952 1201 1171 1281">Kontrollgel (N = 114)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 1281 730 1348"></td> <td data-bbox="730 1281 952 1348">n (%)</td> <td data-bbox="952 1281 1171 1348">n (%)</td> </tr> </tbody> </table>	Parameter	Filsuvez Gel (N = 109)	Kontrollgel (N = 114)		n (%)	n (%)	
Parameter	Filsuvez Gel (N = 109)	Kontrollgel (N = 114)						
	n (%)	n (%)						

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4" data-bbox="293 533 1167 603"><b>Fehlende Werte für den Endpunkt „Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (45 Tage, klinische Beurteilung)“</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 603 510 1129" rowspan="3">Ereignis</td> <td data-bbox="510 603 734 651">Gesamt</td> <td data-bbox="734 603 952 651">45 (41)</td> <td data-bbox="952 603 1167 651">33 (29)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="510 651 734 874">Verschluss der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen, alle Studienbesuche vorhanden</td> <td data-bbox="734 651 952 874">40 (37)</td> <td data-bbox="952 651 1167 874">27 (24)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="510 874 734 1129">Verschluss der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen, mindestens ein Studienbesuch fehlt</td> <td data-bbox="734 874 952 1129">5 (5)</td> <td data-bbox="952 874 1167 1129">6 (5)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1129 510 1321" rowspan="2">Zensierung</td> <td data-bbox="510 1129 734 1177">Gesamt</td> <td data-bbox="734 1129 952 1177">64 (59)</td> <td data-bbox="952 1129 1167 1177">81 (71)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="510 1177 734 1321">Abbruch wegen Entscheidung des Arztes an Tag 109 (RDEB)</td> <td data-bbox="734 1177 952 1321">1 (1)</td> <td data-bbox="952 1177 1167 1321">0 (0)</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Fehlende Werte für den Endpunkt „Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (45 Tage, klinische Beurteilung)“</b>				Ereignis	Gesamt	45 (41)	33 (29)	Verschluss der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen, alle Studienbesuche vorhanden	40 (37)	27 (24)	Verschluss der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen, mindestens ein Studienbesuch fehlt	5 (5)	6 (5)	Zensierung	Gesamt	64 (59)	81 (71)	Abbruch wegen Entscheidung des Arztes an Tag 109 (RDEB)	1 (1)	0 (0)	
<b>Fehlende Werte für den Endpunkt „Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (45 Tage, klinische Beurteilung)“</b>																							
Ereignis	Gesamt	45 (41)	33 (29)																				
	Verschluss der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen, alle Studienbesuche vorhanden	40 (37)	27 (24)																				
	Verschluss der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen, mindestens ein Studienbesuch fehlt	5 (5)	6 (5)																				
Zensierung	Gesamt	64 (59)	81 (71)																				
	Abbruch wegen Entscheidung des Arztes an Tag 109 (RDEB)	1 (1)	0 (0)																				

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		Abbruch wegen zukünftigem Nutzen von unerlaubten Medikamenten an Tag 14 (RDEB)	1 (1)	0 (0)	
		Einschlusskriterien nicht erfüllt, an Tag 2 ausgeschlossen (DDEB)	0 (0)	2 (2)	
		Einschlusskriterien nicht erfüllt, an Tag 2 ausgeschlossen (RDEB)	1 (1)	0 (0)	
		Kein Verschluss der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen, alle Studienbesuche vorhanden	46 (42)	63 (55)	

Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Kein Verschluss der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen, mindestens ein Studienbesuch fehlt	15 (14)	16 (14)
<p>DDEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RDEB: Rezessive Epidermolysis bullosa</p>				
<p>Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Wertung eines Nichtansprechens als Nonresponse ein robuster Ansatz ist. Es gibt kein Ungleichgewicht zwischen den beiden Armen, weder in Bezug auf den Anteil der Probanden mit fehlenden Daten noch in Bezug auf den Grund für die fehlenden Beobachtungen. Weiterhin fehlen nur Werte von sehr wenigen Patienten, wodurch in Bezug auf die Tipping-Point-Analyse eine reale Änderung sehr unwahrscheinlich ist.</p> <p>Darüber hinaus ist es wichtig zu beachten, dass die Tipping-Point-Analyse aufgrund der Interimsanalyse zur Neuschätzung der Stichprobengröße nicht mit der vordefinierten primären Wirksamkeitsanalysemethodik (Cui-Hung-Wang [CHW]-Test) durchgeführt werden konnte. Daher wurde die Tipping-Point-</p>				



Stellungnehmer: Amryt Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analyse (und andere anwendbare Sensitivitätsanalysen) stattdessen mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test (CMH) durchgeführt. Vergleiche zwischen Analysen, die mit der vorgegebenen primären Endpunktanalysemethodik (CHW) durchgeführt werden, und Analysen, die mit einer anderen Methodik (CMH) durchgeführt werden, sollten daher nicht isoliert interpretiert werden.</p> <p>Zusammenfassend ist Amryt Pharma der Ansicht, dass die Durchführung von Tipping-Point-Analysen auf der Grundlage einer Methodik, die nicht für die primäre Wirksamkeitsanalyse verwendet wurde, nur begrenzt informativ ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zugrundeliegende statistische Methodik der im Modul 4 des Dossiers dargestellten Analysen ist aus Sicht von Amryt Pharma adäquat für die hier vorliegenden Fragestellungen im Rahmen der Nutzenbewertung.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Amryt Pharmaceuticals DAC 2022. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Filisuvez Gel. Stand: Oktober 2022.
2. Laimer, M., Prodingler, C. & Bauer, J. W. 2015. Hereditary epidermolysis bullosa. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 13, 1125-33.
3. Bardhan, A., Bruckner-Tuderman, L., Chapple, I. L. C., Fine, J. D., Harper, N., Has, C., Magin, T. M., Marinkovich, M. P., Marshall, J. F., McGrath, J. A., Mellerio, J. E., Polson, R. & Heagerty, A. H. 2020. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*, 6, 78.
4. Bruckner-Tuderman, L. & Has, C. 2012. Molecular heterogeneity of blistering disorders: the paradigm of epidermolysis bullosa. *The Journal of investigative dermatology*, 132, E2-5.
5. Schwieger-Briel, A., Chakkittakandiyil, A., Lara-Corrales, I., Aujla, N., Lane, A. T., Lucky, A. W., Bruckner, A. L. & Pope, E. 2015. Instrument for Scoring Clinical Outcome of Research for Epidermolysis Bullosa: A Consensus-Generated Clinical Research Tool. *Pediatr Dermatol*, 32, 41-52.
6. Mariath, L. M., Santin, J. T., Schuler-Faccini, L. & Kiszewski, A. E. 2020. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 95, 551-69.
7. Fine, J.-D. 2010. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*, 5, 12.
8. Has, C., Bauer, J. W., Bodemer, C., Bolling, M. C., Bruckner-Tuderman, L., Diem, A., Fine, J. D., Heagerty, A., Hovnanian, A., Marinkovich, M. P., Martinez, A. E., McGrath, J. A., Moss, C., Murrell, D. F., Palisson, F., Schwieger-Briel, A., Sprecher, E., Tamai, K., Uitto, J., Woodley, D. T., Zambruno, G. & Mellerio, J. E. 2020. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *The British journal of dermatology*, 183, 614-27.
9. El Hachem, M., Zambruno, G., Bourdon-Lanoy, E., Ciasulli, A., Buisson, C., Hadj-Rabia, S., Diociaiuti, A., Gouveia, C. F., Hernández-Martín, A., de Lucas Laguna, R., Dolenc-Voljč, M., Tadini, G., Salvatori, G., De Ranieri, C., Leclerc-Mercier, S. & Bodemer, C. 2014. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 76.
10. Fine, J.-D., Johnson, L. B., Weiner, M. & Suchindran, C. 2008. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *The Journal of pediatrics*, 152, 276-80. e2.
11. Tang, J. Y., Marinkovich, M. P., Lucas, E., Gorell, E., Chiou, A., Lu, Y., Gillon, J., Patel, D. & Rudin, D. 2021. A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*, 16, 175.
12. Murrell, D. F., Paller, A. S., Bodemer, C., Browning, J., Nikolic, M., Barth, J. A., Lagast, H., Krusinska, E., Reha, A. & on behalf of the, E. S. G. 2020. Wound closure in epidermolysis bullosa: data from the vehicle arm of the phase 3 ESSENCE Study. *Orphanet J Rare Dis*, 15, 190.
13. Hirsch, T., Rothoefl, T., Teig, N., Bauer, J. W., Pellegrini, G., De Rosa, L., Scaglione, D., Reichelt, J., Klausegger, A., Kneisz, D., Romano, O., Secone Seconetti, A., Contin, R., Enzo, E., Jurman, I., Carulli, S., Jacobsen, F., Luecke, T., Lehnhardt, M., Fischer, M., Kueckelhaus, M., Quaglino, D., Morgante, M., Bicciato, S., Bondanza, S. & De

- Luca, M. 2017. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature*, 551, 327-32.
14. Goldschneider, K. R., Good, J., Harrop, E., Lioffi, C., Lynch-Jordan, A., Martinez, A. E., Maxwell, L. G. & Stanko-Lopp, D. 2014. Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC medicine*, 12, 178.
  15. Snauwaert, J. J., Yuen, W. Y., Jonkman, M. F., Moons, P., Naulaers, G. & Morren, M. A. 2014. Burden of itch in epidermolysis bullosa. *The British journal of dermatology*, 171, 73-8.
  16. Denyer, J., Pillay, E. & Clapham, J. 2017. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. *Wounds International*, 2017.
  17. Bruckner-Tuderman, L. 2010. Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Pathogenesis and Clinical Features. *Dermatologic Clinics*, 28, 107-14.
  18. Fine, J. D. 2013. Cumulative life course impairment by epidermolysis bullosa. *Current problems in dermatology*, 44, 91-101.
  19. Horn, H. M. & Tidman, M. J. 2002. Quality of life in epidermolysis bullosa. *Clinical and experimental dermatology*, 27, 707-10.
  20. Toyama, S., Tominaga, M. & Takamori, K. 2022. Treatment Options for Troublesome Itch. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15.
  21. Bruckner, A. L., Losow, M., Wisk, J., Patel, N., Reha, A., Lagast, H., Gault, J., Gershkowitz, J., Kopelan, B., Hund, M. & Murrell, D. F. 2020. The challenges of living with and managing epidermolysis bullosa: insights from patients and caregivers. *Orphanet J Rare Dis*, 15, 1.
  22. Pillay, E. & Clapham, J. 2018. Development of best clinical practice guidelines for epidermolysis bullosa. *Wounds International*, 9, 20-7.
  23. Food & Drug Administration (FDA) 2006. Guidance for Industry. Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds — Developing Products for Treatment.
  24. European Medicines Agency (EMA) 2006. Guideline on clinical trials in small populations. CHMP/EWP/83561/2005.
  25. Food & Drug Administration (FDA) 2016. Memorandum of Meeting Minutes. Type B Pre-IND Meeting for Oleogel-S10.
  26. Food & Drug Administration (FDA) 2019. Epidermolysis Bullosa: Developing Drugs for Treatment of Cutaneous Manifestations. Guidance for Industry.
  27. European Medicines Agency (EMA) 2022. European Public Assessment Report Filsuvez®
  28. Amryt Pharma 2021. Clinical Study Report. Double-blind, Randomised, Vehicle-controlled, Phase III, Efficacy and Safety Study with 24-Month Open-Label Follow-Up of Oleogel-S10 in Subjects with Inherited Epidermolysis Bullosa (EASE Study). Version 2.0.
  29. Kern, J. S., Sprecher, E., Fernandez, M. F., Schauer, F., Bodemer, C., Cunningham, T., Löwe, S., Davis, C., Sumeray, M., Bruckner, A. L., Murrell, D. F. & for the, E. i. 2022.

- Efficacy and safety of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa – results from the phase 3, randomised, double-blind phase of the ‘EASE’ study. *British Journal of Dermatology*, Ijac001.
30. Amryt Pharma 2021. Clinical Study Report. Double-blind, Randomised, Vehicle-controlled, Phase III, Efficacy and Safety Study with 24-Month Open-Label Follow-Up of Oleogel-S10 in Subjects with Inherited Epidermolysis Bullosa (EASE Study). Appendix 16.1.2. Version 2.0.
  31. Amryt Pharma 2019. Clinical Study Protocol. Double-blind, Randomised, Vehicle-controlled, Phase III, Efficacy and Safety Study with 24-month Open-label Follow-up of Oleogel-S10 in Patients with Inherited Epidermolysis Bullosa (EASE Study). Version 6.0.
  32. Clinicaltrials.gov 2020. Registereintrag. A Phase III Double Blinded, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Beremagene Geperpavec (B-VEC, Previously "KB103") for the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04491604>.
  33. Clinicaltrials.gov 2020. Registereintrag. VIITAL: A Phase 3 Study of EB-101 for the Treatment of Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa (RDEB). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04227106>.
  34. Eng, V. A., Solis, D. C., Gorell, E. S., Choi, S., Nazaroff, J., Li, S., de Souza, M. P., Murrell, D. F., Marinkovich, M. P. & Tang, J. Y. 2021. Patient-reported outcomes and quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A global cross-sectional survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85, 1161-7.
  35. Loh, C. C., Kim, J., Su, J. C., Daniel, B. S., Venugopal, S. S., Rhodes, L. M., Intong, L. R., Law, M. G. & Murrell, D. F. 2014. Development, reliability, and validity of a novel Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70, 89-97.e1-13.
  36. Kurek-Górecka, A., Górecki, M., Rzepecka-Stojko, A., Balwierz, R. & Stojko, J. 2020. Bee Products in Dermatology and Skin Care. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25.
  37. Samyn, P. & Rastogi, V. K. 2022. Stabilization of an Aqueous Bio-Based Wax Nano-Emulsion through Encapsulation. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, 12.
  38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-042: Oleogel-S10 (Birken-Triterpene).
  39. Paller, A. S., Browning, J., Nikolic, M., Bodemer, C., Murrell, D. F., Lenon, W., Krusinska, E., Reha, A., Lagast, H., Barth, J. A. & on behalf of the, E. S. G. 2020. Efficacy and tolerability of the investigational topical cream SD-101 (6% allantoin) in patients with epidermolysis bullosa: a phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled trial (ESSENCE study). *Orphanet J Rare Dis*, 15, 158.

## 5.2 Stellungnahme der Firma Krystal Biotech

Datum	13.12.2022
Stellungnahme zu	Birkenrindenextrakt / Filsuvez® – 2022-09-01-D-862
Stellungnahme von	Krystal Biotech

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Krystal Biotech

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Krystal Biotech erforscht Arzneimittel im Indikationsgebiet der dystrophen Epidermolysis bullosa, ein erster Wirkstoffkandidat befindet sich derzeit im Zulassungsverfahren bei der European Medicines Agency (EMA). Krystal Biotech reicht daher zur Nutzenbewertung von Birkenrindenextrakt – 2022-09-01-D-862 eine Stellungnahme als betroffenes Unternehmen ein.</i>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Krystal Biotech

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14–17 der Nutzenbewertung des G-BA	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><b>Patientenrelevanz und Operationalisierung des Endpunkts Wundverschluss</b></p> <p>1) <u>Patientenrelevanz des Endpunkts Wundverschluss</u></p> <p>Die Berücksichtigung des Endpunkts Wundverschluss als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung durch den G-BA ist auch aus unserer Sicht sachgerecht und wird ausdrücklich begrüßt.</p> <p>Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet der dystrophen und junktionalen Epidermolysis bullosa sind primär durch das Auftreten von Hautschädigungen, insbesondere der Bildung von Blasen und Entstehung von Hautläsionen/Wunden, charakterisiert. Offene und/oder nicht abheilende Wunden verursachen sowohl akute als auch langfristige, sekundäre Beeinträchtigungen, die für die Patienten neben dem sehr belastenden ästhetischen Aspekt direkt spürbar sind, die Lebensqualität in erheblichem Ausmaß beeinträchtigen und die Patienten in ihren Funktionen und Aktivitäten massiv einschränken können. Dazu zählen Schmerzen durch die Wunde an sich, aber auch durch Maßnahmen der</p>	<p><i>vollständiger Wundverschluss</i></p> <p>Aufgrund der vorliegenden genetischen Disposition bei der Epidermolysis bullosa, ist die Bildung von Kollagen und damit der Verbindung der Hautschichten der Patientinnen und Patienten maßgeblich gestört. Durch diese Defekt ist die Hautbarriere nicht vollständig intakt und es treten schon bei geringen Traumata Wunden auf, welche eine verringerte Heilungsrate aufweisen. Vor diesem Hintergrund stellt der vollständige Verschluss einer Wunde einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p> <p>Der Endpunkt Wundverschluss war in der Studie EASE definiert als das erstes Auftreten einer vollständigen Reepithelisierung ohne Exsudat der prädefinierten EB-Zielwunde und bezieht sich auf den Wundstatus der EB-Zielwunde, welche zu Baseline basierend auf den Zielwundenkriterien (oberflächliche Wunde mit einer Größe von 10–50 cm<sup>2</sup> und einem Alter von ≥ 21 Tagen bis &lt; 9 Monaten, nicht im Anogenitalbereich liegend) ausgewählt wurde. Alle Wunden, die den Zielwundenkriterien entsprachen, wurden zu Baseline hinsichtlich Größe, Lokalisation und Alter im sogenannten Body Chart erfasst sowie nach standardisierten Vorgaben fotografiert.</p>

Stellungnehmer: Krystal Biotech

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wundversorgung (z. B. der in der Regel täglich erforderliche Verbandswechsel). Darüber hinaus kann die körperliche Funktion durch Wunden eingeschränkt sein (z. B. Syndaktylien der Finger und Zehen) und sich somit massiv auf die Lebensqualität auswirken [1, 2].</p> <p>Entsprechend ist das Verschließen bzw. die Heilung von Wunden von direkter Patientenrelevanz.</p> <p>2) <u>Valide und klinisch relevante Operationalisierung des Endpunkts Wundverschluss in klinischen Studien</u></p> <p>Den Erkrankungsformen der Epidermolysis bullosa liegen ursächlich genetische Defekte zugrunde, die die besondere Empfindlichkeit und Verletzlichkeit der Haut und Schleimhäute bedingen. Aufgrund der genetischen Krankheitsursache und bislang fehlenden kurativen Therapieansätzen kommt es zu immer wiederkehrenden, sich wiederholenden Blasenbildungen und Entstehung von Hautläsionen [1, 2]. Ziel der Behandlung von Patienten mit Epidermolysis bullosa ist somit eine rasche und anhaltende Abheilung der Wunden.</p> <p>Um dieses Therapieziel als klinisch relevanten und validen Endpunkt im Rahmen einer klinischen Studie abzubilden, hat die <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) eine Operationalisierung für die Erhebung des vollständigen Wundverschlusses definiert, welche die</p>	<p>Für die Erhebung des Wundverschlusses wurden verschiedenen Operationalisierungen vorgelegt: basierend auf einer klinischen Untersuchung durch geschultes Prüfpersonal, auf einer Beurteilung der EB-Zielwunde hinsichtlich Wundverschluss bzw. Wundgröße anhand der Fotodokumentation durch 2 unabhängige Personen des Prüfpersonals sowie auf der Einschätzung der Patientin bzw. des Patienten.</p> <p>Die Bewertung anhand von Wundfotografien bietet eine standardisierte und unabhängige Beurteilung der Wundgröße. Aber es bestehen Unsicherheiten, inwieweit andere Wundheilungsaspekte (u. a. Exsudat) durch Fotografien abgebildet und ausreichend sicher bewertet werden können. Ebenso ist die Patientenbeurteilung nachrangig zu betrachten, da gleichzeitig eine klinische Beurteilung vorliegt. Die Operationalisierung über die klinische Beurteilung der Wunde wird daher als die geeignetste Erhebung des Wundverschlusses angesehen.</p> <p>Da die Analysen zum Endpunkt Wundverschluss nur Ereignisse der ersten 45 Tage abbilden, wird zusätzlich die Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde gemäß klinischer Beurteilung ergänzend dargestellt.</p> <p>Die Bestätigung des Wundverschlusses war in der Studie EASE nicht Teil der Ereignisdefinition. Dies führt in allen aufgeführten Operationalisierungen des Endpunktes vollständiger</p>



Stellungnehmer: Krystal Biotech

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>größtmögliche Objektivität bei der Bewertung und klinische Relevanz der Ergebnisse sicherstellt. Gemäß dieser Definition ist der Endpunkt vollständiger Wundverschluss als vollständige Reepithelialisierung der ursprünglichen Wunde ohne Drainage oder Verbandbedarf, welche in zwei aufeinanderfolgenden Visiten im Abstand von zwei Wochen bestätigt wird, zu operationalisieren [3]. Durch diese Operationalisierung ist sichergestellt, dass nur Wunden, die tatsächlich vollständig und anhaltend geschlossen und somit abgeheilt sind, als Ereignis gezählt werden. Lediglich transient bedeckte Wunden ohne echte Wundheilung würden im Rahmen einer klinischen Studie nicht als Ereignis in der Auswertung dieses Endpunkts berücksichtigt werden.</p> <p>Krystal Biotech begrüßt, dass auch der G-BA diese Empfehlung zur Operationalisierung des Endpunkts Wundverschluss als relevant und in klinischen Studien präferentiell zu verwenden erachtet, um eine größtmögliche Validität und klinische Relevanz der Ergebnisse zu diesem patientenrelevanten Endpunkt sicherzustellen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <i>Keine.</i></p>	<p>Wundverschluss zu Unsicherheiten, da alle Ereignisse zum ersten vollständigen Wundverschluss der Zielwunde bis zum Tag 45 berücksichtigt wurden, unabhängig davon, ob der Wundverschluss an Tag 7 bzw. Tag 45 fortbestand.</p> <p>Eine Tipping-Point-Analyse der primären Analyse zeigt, dass die Effektschätzung mit Unsicherheiten behaftet ist. Je nach Szenario war das Ergebnis dieses Endpunktes bereits beim Ersetzen von einer Person und spätestens von drei Personen nicht mehr signifikant. Für einen Großteil der in der primären Analyse erfassten Wundverschlüsse konnte keine Bestätigung nach 7 Tagen im Rahmen der supportiven Analyse dokumentiert werden. Das Verzerrungspotential dieser supportiven Analyse nach 7 Tagen ist aufgrund eines hohen Anteils fehlender Werte und des deutlichen Unterschieds zwischen den Gruppen in den fehlenden Werten hoch und die Aussagekraft des Ergebnisses entsprechend eingeschränkt.</p> <p>Im Endpunkt erster vollständiger Wundverschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen gemäß klinischer Beurteilung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Birkenrindenextrakt gegenüber Placebo. In den weiteren Operationalisierungen des Endpunktes zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p>

Stellungnehmer: Krystal Biotech

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6–7 des IQWiG- Bericht s Nr. 1464	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><b>Berücksichtigung der Heterogenität der Erkrankungsbilder in der Kostendarstellung</b></p> <p>Die Erkrankungsbilder der junktionalen und dystrophen Epidermolysis bullosa sind in ihrer klinischen Ausprägung sehr heterogen. In Abhängigkeit der vorliegenden Gendefekte und dem damit verbundenen Ausmaß des Verlusts funktionalen Proteins, welches für die Integrität der Haut mitverantwortlich ist, kommt es zu individuellen Schweregraden der Erkrankung und entsprechend patientenindividuellen Anforderungen an die Versorgung [1].</p> <p>Beispielsweise bestimmen die Anzahl und Größe der Wunden, die Dauer bis zum jeweiligen Wundverschluss, sowie die Wieder- bzw. Neuauftrittsrate von Wunden das Ausmaß und die Dauer der benötigten Maßnahmen zur adäquaten Wundversorgung.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist eine patientenindividuell unterschiedliche Veranschlagung der Kosten für eine Behandlung plausibel und sachgerecht. Die Bewertung des IQWiG wird somit geteilt und begrüßt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><i>Keine.</i></p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2023).</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u></p> <p>Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.</p> <p>Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt. Da die Behandlungshäufigkeit vom Auftreten entsprechender EB-Wunden sowie dem damit einhergehenden individuellen Verbandswechsel abhängt, ist die Verbrauch patientenindividuell unterschiedlich.</p> <p><u>Verbrauch:</u></p> <p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund</p>

Stellungnehmer: Krystal Biotech

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p> <p>Der Wirkstoff Birkenrindenextrakt wird in Abhängigkeit von der Wundoberfläche dosiert. Laut Fachinformation sollte das Gel entweder mit einer Dicke von etwa 1 mm direkt auf die Wundoberfläche aufgetragen und mit einer sterilen, nicht haftenden Wundauflage abgedeckt oder so auf die Wundauflage aufgetragen werden, dass das Gel direkten Kontakt zur Wunde hat. Dabei sollte das Gel nicht sparsam aufgetragen werden.</p> <p>Aufgrund der Varianz in Größe und Anzahl der zu behandelnden Wunden, ist der Verbrauch anhand der Dosiervorgaben patientenindividuell unterschiedlich und kann nicht eindeutig bestimmt werden.</p>

## Literaturverzeichnis

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. Tang JY, Marinkovich MP, Lucas E, Gorell E, Chiou A, Lu Y, et al. (2021): A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis; 16(1):175.
3. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH) (2006): Guidance for Industry Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds - Developing Products for Treatment. [Zugriff: 04.11.2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/71278/download>.

### 5.3 Stellungnahme des vfa

Datum	22.12.2022
Stellungnahme zu	Birkenrindenextrakt (Filsuvez)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Dezember 2022 eine Nutzenbewertung zu Birkenrindenextrakt (Filsuvez) von Amryt Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Filsuvez mit dem Wirkstoff Birkenrindenextrakt ist zugelassen zur Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa (EB) bei Patient:innen ab einem Alter von 6 Monaten.</p> <p>Für die Nutzenbewertung zieht die G-BA-Geschäftsstelle den ersten Datenschnitt der zulassungsbegründenden Studie für die doppelblinde Periode heran, die unkontrollierten Daten zum späteren Datenschnitt zieht sie nicht heran. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse wird auf einen Vorteil beim Endpunkt erster vollständiger Verschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen hingewiesen.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und verweist dabei auch auf die Auswirkungen eines schnellen Wundverschlusses auf die Lebensqualität der Patient:innen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Stellenwert der Therapiezufriedenheit als patientenrelevanter Endpunkt</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (wie z.B. Wundstatus, EB-Aktivität oder TSQM-9) mit dem Verweis auf „unklare Patientenrelevanz“ nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Für TSQM-9 stellt die G-BA-Geschäftsstelle fest, dass die „die Therapiezufriedenheit im Sinne der Arzneimittel-</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Bezüglich der Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Nutzenbewertungsverordnung nicht als ein bewertungsrelevanter Endpunkt in der frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V“ gelte.</i> Dieser Aussage kann nicht gefolgt werden, da die Therapiezufriedenheit ein patientenberichtet Endpunkt ist, der u.a. morbiditätsrelevante Parameter abbilden kann. Auch gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG gilt, dass die Patientenzufriedenheit ergänzend in eine Nutzenbewertung einbezogen werden, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Auch im Abschnitt 3.2.4. des Methodenpapiers wird die Behandlungszufriedenheit untern den PROs in einer Reihe mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomen als zu berücksichtigende Evidenz für den Nachweis eines Effekts benannt.</p> <p>Der Ausschluss der maßgeblichen Endpunkte der Zulassungsstudie widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzenträgend einstuft. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa patientenrelevant und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass die Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**



#### 5.4 Stellungnahme des Universitätsklinikums Freiburg

Datum	22.12.2022
Stellungnahme zu	Birkenrindenextrakt/Filsuvez
Stellungnahme von	UNIVERSITÄTSKLINIKUM FREIBURG Klinik für Dermatologie und Venerologie Kompetenzzentrum Fragile Haut & Epidermolysis bullosa Epidermolysis bullosa–Zentrum  <b>Prof. Dr. med. Dimitra Kiritsi</b> <b>Dr. med. Franziska Schauer</b> Tel. 0761 270-67010 / Fax -68290 Hauptstr. 7, 79104 Freiburg <a href="mailto:dimitra.kiritsi@uniklinik-freiburg.de">dimitra.kiritsi@uniklinik-freiburg.de</a> <a href="mailto:franziska.schauer@uniklinik-freiburg.de">franziska.schauer@uniklinik-freiburg.de</a>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Universitätsklinikum Freiburg, Prof. Dr. med. Dimitra Kiritsi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Kompetenzzentrum Fragile Haut &amp; Epidermolysis bullosa der Klinik für Dermatologie &amp; Venerologie, Universitätsklinikum Freiburg, ist Fachzentrum (Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) TYP B Zentrum) des Freiburg Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE) (NAMSE Typ A Zentrum) und in Deutschland das größte Behandlungszentrum für Epidermolysis bullosa. Das im Kompetenzzentrum geführte Register umfasst rund 1300 Patienten mit Epidermolysis bullosa. Das Kompetenzzentrum Fragile Haut &amp; Epidermolysis bullosa ist Mitglied des Europäischen Referenznetzwerks für Seltene Hauterkrankungen (ERN-SKIN) und beteiligt an der Erstellung mehrerer Leitlinien zu Epidermolysis bullosa [1-6].</p> <p>Bereits die ersten Behandlungsversuche mit Birkenrindenextrakt in der Indikation Epidermolysis bullosa (EB) wurden am Klinikum Freiburg durchgeführt [7]. Auch an der weiteren klinischen Entwicklung der Klinischen Studien der Phase 2 und 3 war das EB-Zentrum maßgeblich beteiligt [8]. Daher liegen hier bereits langjährige Erfahrungen sowohl mit der Behandlung von EB generell als auch mit Filsuvez Gel vor.</p> <p>Mit Filsuvez Gel steht erstmals eine Therapie für Patienten mit dystropher und junktionaler EB zur Verfügung, deren Wirksamkeit trotz der Seltenheit dieser Erkrankung und der Heterogenität ihrer Ausprägung in einer doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Studie nachgewiesen werden konnte. Die signifikante, um 44 % höhere Wahrscheinlichkeit eines ersten Wundverschlusses der Zielwunde an Tag 45 geht einher mit einer um rund eine Woche schnelleren</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Universitätsklinikum Freiburg, Prof. Dr. med. Dimitra Kiritsi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wundheilung sowie einer Reduktion der Häufigkeit notwendiger Verbandwechsel [9]: Letztere kann für die Patienten und deren Betreuer nicht hoch genug eingeschätzt werden und entspricht einem damit verbundenen Gewinn an frei verfügbarer Lebenszeit von 1 – 2 Stunden pro Woche (geschätzt auf Basis von Bruckner <i>et al.</i>, 2020 [10]). Wichtig für den Langzeiterfolg der Therapie dieser chronischen Erkrankung ist aus klinischer Sicht neben der guten Verträglichkeit vor allem die Fortsetzung des positiven Trends der Reduktion der Gesamtkörperwundfläche (BSAP) um 55 % nach insgesamt 15 Monaten Therapie (12-Monatsdaten der Interimsanalyse der offenen Phase: [11]).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Universitätsklinikum Freiburg, Prof. Dr. med. Dimitra Kiritsi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA NB S. 21, Z. 35 ff.	<p>Anmerkung: zu <b>Häufigkeit des Wundauflagenwechsels</b></p> <p><i>„Der Endpunkt wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.“</i></p> <p>Aus klinischer Sicht und den von Patienten berichteten Erfahrungen hat eine Verringerung der Häufigkeit des Wundauflagenwechsels eine hohe Relevanz für die Patienten. Jeder Wundauflagenwechsel ist mit zusätzlichen Schmerzen für den Patienten verbunden, die in den meisten Fällen den Einsatz von Anxiolytika und Schmerzmitteln incl. Opiaten bereits bei Kleinkindern erforderlich machen [12]. Ein Verbandwechsel ist in den meisten Fällen entweder jeden Tag oder jeden 2. Tag notwendig und dauert in der Regel incl. Vorbereitung und Wundsäuberung zwischen 1 und mehr als 4 Stunden, wobei die Mehrzahl (2 von 3) der Patienten mit rezessiver dystropher EB zwischen 2 und 4 Stunden, 37 % sogar mehr als 4 Stunden zur täglichen Wundversorgung benötigen [10]. Insbesondere bei Kindern, aber auch bei den meisten Erwachsenen, ist die Unterstützung durch eine oder zwei weitere Person(en), in den meisten Fällen die Mutter, erforderlich [13]. Die Verbandwechsel sind für Patienten und unterstützende Person(en) eine große zeitliche und psychische Belastung und beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen in hohem Maße [13; 14]. Eine signifikante Reduktion der Wundauflagenwechsel um 0,5 Wechsel</p>	<p><i>Häufigkeit des Wundauflagenwechsels</i></p> <p>Der Endpunkt Häufigkeit des Wundauflagenwechsels wurde in der Studie EASE für EB-Zielwunden im elektronischen Case Report Form erfasst. Gemäß Studienprotokoll sollten die Patientinnen und Patienten mindestens alle 4 Tage die Wundauflage wechseln. Die Auswertung erfolgte post hoc.</p> <p>Es zeigte sich im Endpunkt Häufigkeit des Wundauflagenwechsels ein statistisch signifikanter Unterschied von Birkenrindenextrakt gegenüber Placebo. Aufgrund von Unsicherheiten zur klinischen Relevanz und da sich in weiteren Endpunkten v.a. im Endpunkt prozeduraler Schmerz kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte, wird dieser Endpunkt unabhängig von der Patientenrelevanz nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen und wird lediglich ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Universitätsklinikum Freiburg, Prof. Dr. med. Dimitra Kiritsi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pro Woche innerhalb der 90-tägigen Doppelblindphase der EASE-Studie bedeutet für die Betroffenen, insbesondere mit rezessiver dystropher EB, die rund 80 % der EASE-Studienpopulation stellten, in diesem Zeitraum einen Gewinn von rund 13 bis 26 (bzw. 15 bis 30 gegenüber der Kontroll-Gruppe) Stunden frei verfügbarer Zeit mit deutlich reduzierter Belastung durch Schmerzen und Angst (vor den Schmerzen) und sind für den Patienten ein erheblicher Gewinn an Lebensqualität.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt „Häufigkeit des Wundauflagenwechsels“ sollte als Patienten-relevanter Endpunkt in die Bewertung einbezogen werden</p>	
G-BA NB S. 17, Z. 1 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Bewertung des G-BA wird die fehlende Bestätigung des Wundverschlusses gemäß FDA bemängelt <i>„Da diese Analysen nur Ereignisse der ersten 45 Tage abbilden, wird zusätzlich die Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde innerhalb der DBP gemäß klinischer Beurteilung berücksichtigt, wobei die fehlende Bestätigung des Wundverschlusses in der Ereignisdefinition beachtet werden muss. Die genannten Limitationen sind bei der Interpretation der jeweiligen Ergebnisse zu berücksichtigen.“</i></p>	<p><i>vollständiger Wundverschluss</i></p> <p>Aufgrund der vorliegenden genetischen Disposition bei der Epidermolysis bullosa, ist die Bildung von Kollagen und damit der Verbindung der Hautschichten der Patientinnen und Patienten maßgeblich gestört. Durch diese Defekt ist die Hautbarriere nicht vollständig intakt und es treten schon bei geringen Traumata Wunden auf, welche eine verringerte Heilungsrate aufweisen. Vor diesem Hintergrund stellt der vollständige Verschluss einer Wunde</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hierzu ist anzumerken, dass die entsprechende FDA Guideline allgemein für chronische kutane Ulcera und Brandwunden gilt, jedoch nicht die Besonderheiten bei Epidermolysis bullosa im Hinblick auf die genetisch bedingte Hautfragilität und die bei EB im Krankheitsverlauf zunehmenden Wundheilungsstörungen berücksichtigt. Dies wurde durch die FDA selbst in einer späteren Guideline klargestellt</p> <p>[15]: <i>“Some recommendations in the guidance for industry Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds — Developing Products for Treatment (June 2006) might be useful to developers of drugs for treatment of EB. However, the wound healing guidance is intended for acute burn wounds and chronic venous stasis, diabetic foot, and pressure ulcers. The distinct pathophysiology, natural history, and low prevalence of EB may justify and even warrant distinct approaches.”</i></p> <p>Insbesondere für die Studienpopulation der EASE-Studie gibt die FDA folgende Empfehlung: <i>„1. Junctional and Dystrophic Subtypes Trial recruitment and retention of patients with junctional and dystrophic subtypes of EB (characterized by extreme skin fragility) are challenging because trial procedures can exacerbate skin</i></p>	<p>einen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.</p> <p>Der Endpunkt Wundverschluss war in der Studie EASE definiert als das erstes Auftreten einer vollständigen Reepithelisierung ohne Exsudat der prädefinierten EB-Zielwunde und bezieht sich auf den Wundstatus der EB-Zielwunde, welche zu Baseline basierend auf den Zielwundenkriterien (oberflächliche Wunde mit einer Größe von 10–50 cm<sup>2</sup> und einem Alter von ≥ 21 Tagen bis &lt; 9 Monaten, nicht im Anogenitalbereich liegend) ausgewählt wurde. Alle Wunden, die den Zielwundenkriterien entsprachen, wurden zu Baseline hinsichtlich Größe, Lokalisation und Alter im sogenannten Body Chart erfasst sowie nach standardisierten Vorgaben fotografiert.</p> <p>Für die Erhebung des Wundverschlusses wurden verschiedenen Operationalisierungen vorgelegt: basierend auf einer klinischen Untersuchung durch geschultes Prüfpersonal, auf einer Beurteilung der EB-Zielwunde hinsichtlich Wundverschluss bzw. Wundgröße anhand der Fotodokumentation durch 2 unabhängige Personen des Prüfpersonals sowie auf der Einschätzung der Patientin bzw. des Patienten.</p> <p>Die Bewertung anhand von Wundfotografien bietet eine standardisierte und unabhängige Beurteilung der Wundgröße. Aber es bestehen Unsicherheiten, inwieweit andere Wundheilungsaspekte (u. a. Exsudat) durch Fotografien abgebildet und ausreichend sicher bewertet werden können. Ebenso ist die</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>damage and increase the cost of intensive daily wound care to the patient.</i></p> <p><i>In addition, because of the low prevalence of these subtypes, such patients may not live near specialty centers. When designing clinical trials, FDA encourages sponsors to consider the following:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>• The importance of minimizing travel, which can lead to skin damage and pain..."</i></li> </ul> <p>Folgende zusätzliche Aspekte sollten für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden:</p> <p>Unabhängig von einem möglichen Wiederöffnen der Wunden ist auch die Erzielung eines vorübergehenden Verschlusses von EB-Wunden im Hinblick auf den Krankheitsverlauf bei EB und die Lebensqualität der Patienten klinisch bedeutsam, da damit der Chronifizierungsprozess der Wunden durchbrochen und die systemische Inflammation vermindert wird:</p> <p>1. Chronische Wunden sind im Durchschnitt signifikant größer und heilen schlechter ab [13; 16; 17]. Die Größe wiederum ist mit signifikant stärkeren Schmerzen und tendenziell höherem Juckreiz [13] sowie mit einer signifikant schlechteren Lebensqualität verbunden [17].</p>	<p>Patientenbeurteilung nachrangig zu betrachten, da gleichzeitig eine klinische Beurteilung vorliegt. Die Operationalisierung über die klinische Beurteilung der Wunde wird daher als die geeignetste Erhebung des Wundverschlusses angesehen.</p> <p>Da die Analysen zum Endpunkt Wundverschluss nur Ereignisse der ersten 45 Tage abbilden, wird zusätzlich die Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde gemäß klinischer Beurteilung ergänzend dargestellt.</p> <p>Die Bestätigung des Wundverschlusses war in der Studie EASE nicht Teil der Ereignisdefinition. Dies führt in allen aufgeführten Operationalisierungen des Endpunktes vollständiger Wundverschluss zu Unsicherheiten, da alle Ereignisse zum ersten vollständigen Wundverschluss der Zielwunde bis zum Tag 45 berücksichtigt wurden, unabhängig davon, ob der Wundverschluss an Tag 7 bzw. Tag 45 fortbestand.</p> <p>Eine Tipping-Point-Analyse der primären Analyse zeigt, dass die Effektschätzung mit Unsicherheiten behaftet ist. Je nach Szenario war das Ergebnis dieses Endpunktes bereits beim Ersetzen von einer Person und spätestens von drei Personen nicht mehr signifikant. Für einen Großteil der in der primären Analyse erfassten Wundverschlüsse konnte keine Bestätigung nach 7 Tagen im Rahmen der supportiven Analyse dokumentiert werden. Das Verzerrungspotential dieser supportiven Analyse nach 7 Tagen ist aufgrund eines hohen Anteils fehlender Werte und des deutlichen</p>

Stellungnehmer: Universitätsklinikum Freiburg, Prof. Dr. med. Dimitra Kiritsi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Dementsprechend sind chronische Wunden signifikant schmerzhafter und jucken im Trend stärker [13; 16].</p> <p>3. Plattenepithelkarzinome als lebenslimitierende Komplikation insbesondere bei RDEB-Patienten entstehen bevorzugt an Lokalisationen mit chronischen Wunden [13; 18].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Akzeptanz der Robustheit des primären Endpunkts <i>per se</i>.</p>	<p>Unterschieds zwischen den Gruppen in den fehlenden Werten hoch und die Aussagekraft des Ergebnisses entsprechend eingeschränkt.</p> <p>Im Endpunkt erster vollständiger Wundverschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen gemäß klinischer Beurteilung zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Birkenrindenextrakt gegenüber Placebo. In den weiteren Operationalisierungen des Endpunktes zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.</p>
G-BA NB S. 16, Z. 39 ff.	<p><i>„Im Vergleich zur klinischen Beurteilung durch das Prüfpersonal ermöglicht die Bewertung anhand von Wundfotografien eine standardisierte und unabhängige Beurteilung der Wundgröße. Aber es bestehen Unsicherheiten, inwieweit andere Wundheilungsaspekte (u. a. Exsudat) durch Fotografien abgebildet und ausreichend sicher bewertet werden können.“</i></p> <p>Die Verwendung von standardisierten Photographien wird von der FDA in der oben zitierten Guidance for industry von 2019 ausdrücklich empfohlen [15]:</p>	<p>Für die Erhebung des Wundverschlusses wurden verschiedenen Operationalisierungen vorgelegt: basierend auf einer klinischen Untersuchung durch geschultes Prüfpersonal, auf einer Beurteilung der EB-Zielwunde hinsichtlich Wundverschluss bzw. Wundgröße anhand der Fotodokumentation durch 2 unabhängige Personen des Prüfpersonals sowie auf der Einschätzung der Patientin bzw. des Patienten.</p> <p>Die Bewertung anhand von Wundfotografien bietet eine standardisierte und unabhängige Beurteilung der Wundgröße. Aber es bestehen Unsicherheiten, inwieweit andere Wundheilungsaspekte (u. a. Exsudat) durch Fotografien abgebildet und ausreichend sicher bewertet werden können. Ebenso ist die</p>



Stellungnehmer: Universitätsklinikum Freiburg, Prof. Dr. med. Dimitra Kiritsi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>“Sponsors should consider development and validation of assessment tools and also consider processes that minimize visits to trial sites and maximize patient comfort, including assessment tools that may be more conveniently deployed — such as assessments performed at home visits. For example, sponsors can implement the following operational elements to achieve the above objectives: ...Photographic or video documentation of wounds during routine dressing changes in the home and at specified study visits for wound observation endpoint data, via standardized digital photographic images from photo capture and validated assessment of the images. The sponsor should discuss proposals for validation with FDA and reach agreement in advance of validation efforts.”</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der photographischen Dokumentation als bestätigende Analyse für die Robustheit des primären Endpunktes.</p>	<p>Patientenbeurteilung nachrangig zu betrachten, da gleichzeitig eine klinische Beurteilung vorliegt. Die Operationalisierung über die klinische Beurteilung der Wunde wird daher als die geeignetste Erhebung des Wundverschlusses angesehen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Has, C., El Hachem, M., Bučková, H., Fischer, P., Friedová, M., Greco, C., Nevoránková, P., Salavastru, C., Mellerio, J. E., Zambruno, G. & Bodemer, C. 2021. Practical management of epidermolysis bullosa: consensus clinical position statement from the European Reference Network for Rare Skin Diseases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 35, 2349-60.
2. Murrell, D. F., Lucky, A. W., Salas-Alanis, J. C., Woodley, D. T., Palisson, F., Natsuga, K., Nikolic, M., Ramirez-Quizon, M., Paller, A. S., Lara-Corrales, I., Barzegar, M. A., Sprecher, E., Has, C., Laimer, M., Bruckner, A. L., Bilgic, A., Nanda, A., Purvis, D., Hovnanian, A., Murat-Sušić, S., Bauer, J., Kern, J. S., Bodemer, C., Martin, L. K., Mellerio, J., Kowaleski, C., Robertson, S. J., Bruckner-Tuderman, L., Pope, E., Marinkovich, M. P., Tang, J. Y., Su, J., Uitto, J., Eichenfield, L. F., Teng, J., Aan Koh, M. J., Lee, S. E., Khuu, P., Rishel, H. I., Sommerlund, M., Wiss, K., Hsu, C. K., Chiu, T. W. & Martinez, A. E. 2020. Multidisciplinary care of epidermolysis bullosa during the COVID-19 pandemic-Consensus: Recommendations by an international panel of experts. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83, 1222-4.
3. Mellerio, J. E., El Hachem, M., Bellon, N., Zambruno, G., Buckova, H., Autrata, R., Salavastru, C., Caldaro, T., Greco, C., Has, C. & Bodemer, C. 2020. Emergency management in epidermolysis bullosa: consensus clinical recommendations from the European reference network for rare skin diseases. *Orphanet J Rare Dis*, 15, 142.
4. Has, C., Bauer, J. W., Bodemer, C., Bolling, M. C., Bruckner-Tuderman, L., Diem, A., Fine, J.-D., Heagerty, A., Hovnanian, A., Marinkovich, M. P., Martinez, A. E., McGrath, J. A., Moss, C., Murrell, D. F., Palisson, F., Schwieger-Briel, A., Sprecher, E., Tamai, K., Uitto, J., Woodley, D. T., Zambruno, G. & Mellerio, J. E. 2020. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *British Journal of Dermatology*, 183, 614-27.
5. Has, C., Liu, L., Bolling, M. C., Charlesworth, A. V., El Hachem, M., Escámez, M. J., Fuentes, I., Büchel, S., Hiremagalore, R., Pohla-Gubo, G., van den Akker, P. C., Wertheim-Tysarowska, K. & Zambruno, G. 2020. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *The British journal of dermatology*, 182, 574-92.
6. Fine, J. D., Bruckner-Tuderman, L., Eady, R. A., Bauer, E. A., Bauer, J. W., Has, C., Heagerty, A., Hintner, H., Hovnanian, A., Jonkman, M. F., Leigh, I., Marinkovich, M. P., Martinez, A. E., McGrath, J. A., Mellerio, J. E., Moss, C., Murrell, D. F., Shimizu, H., Uitto, J., Woodley, D. & Zambruno, G. 2014. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70, 1103-26.
7. Schwieger-Briel, A., Kiritsi, D., Schempp, C., Has, C. & Schumann, H. 2017. Betulin-Based Oleogel to Improve Wound Healing in Dystrophic Epidermolysis Bullosa: A Prospective Controlled Proof-of-Concept Study. *Dermatology research and practice*, 2017, 5068969.
8. Schwieger-Briel, A., Ott, H., Kiritsi, D., Laszczyk-Lauer, M. & Bodemer, C. 2019. Mechanism of Oleogel-S10: A triterpene preparation for the treatment of epidermolysis bullosa. *Dermatologic therapy*, 32, e12983.
9. Kern, J. S., Sprecher, E., Fernandez, M. F., Schauer, F., Bodemer, C., Cunningham, T., Löwe, S., Davis, C., Sumeray, M., Bruckner, A. L., Murrell, D. F. & the, E. i. 2022. Efficacy and safety of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa –

results from the phase 3, randomised, double-blind phase of the 'EASE' study. *British Journal of Dermatology*, ljac001.

10. Bruckner, A. L., Losow, M., Wisk, J., Patel, N., Reha, A., Lagast, H., Gault, J., Gershkowitz, J., Kopelan, B., Hund, M. & Murrell, D. F. 2020. The challenges of living with and managing epidermolysis bullosa: insights from patients and caregivers. *Orphanet journal of rare diseases*, 15, 1.
11. Murrell, D. F., Bruckner, A., Kern, J., Maher, L. & Cunningham, T. 2022. Abstracts des Kongresses für Kinder- und Jugendmedizin 2022. Sicherheit und Wirksamkeit von Oleogel-S10 (Birkeätherole) bei der Behandlung von Epidermolysis-bullosa-Wunden: 12-monatige Zwischenanalyse der offenen Phase der EASE-Studie. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 170, 277-385.
12. Goldschneider, K. R., Good, J., Harrop, E., Lioffi, C., Lynch-Jordan, A., Martinez, A. E., Maxwell, L. G. & Stanko-Lopp, D. 2014. Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC Medicine*, 12, 178.
13. Tang, J. Y., Marinkovich, M. P., Lucas, E., Gorell, E., Chiou, A., Lu, Y., Gillon, J., Patel, D. & Rudin, D. 2021. A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*, 16, 175.
14. Wu, Y.-H., Sun, F.-K. & Lee, P.-Y. 2020. Family caregivers' lived experiences of caring for epidermolysis bullosa patients: A phenomenological study. *Journal of Clinical Nursing*, 29, 1552-60.
15. Food & Drug Administration (FDA) 2019. Epidermolysis Bullosa: Developing Drugs for Treatment of Cutaneous Manifestations. Guidance for Industry.
16. Solis, D. C., Teng, C., Gorell, E. S., Barriga, M., Nazarov, J., Li, S., Lu, Y., Bruckner, A., Marinkovich, M. P. & Tang, J. Y. 2021. Classification of 2 distinct wound types in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A retrospective and cohort natural history study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85, 1296-8.
17. Eng, V. A., Solis, D. C., Gorell, E. S., Choi, S., Nazarov, J., Li, S., de Souza, M. P., Murrell, D. F., Marinkovich, M. P. & Tang, J. Y. 2021. Patient-reported outcomes and quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A global cross-sectional survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 85, 1161-7.
18. Bonamonte, D., Filoni, A., De Marco, A., Lospalluti, L., Nacchiero, E., Ronghi, V., Colagrande, A., Giudice, G. & Cazzato, G. 2022. Squamous Cell Carcinoma in Patients with Inherited Epidermolysis Bullosa: Review of Current Literature. *Cells*, 11.

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Birkenrindenextrakt**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 9. Januar 2023

von 15:29 Uhr bis 16:33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amryt Pharma GmbH:**

Frau Peper

Herr Dr. Eisen

Frau Dr. Assmann

Frau Dr. Löwe

Angemeldete Teilnehmende für die **Uniklinik Freiburg (Klinik für Dermatologie und Venerologie):**

Frau Prof. Dr. Kiritsi

Frau Dr. Schauer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Krystal Biotech:**

Herr Dr. Trilling

Frau Dr. von Wulffen

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:29 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA! Wir haben den ersten Anhörungstag im neuen Jahr. All denjenigen, die in diesem Jahr noch nicht bei uns waren, wünsche ich auf diesem Wege noch ein frohes neues Jahr in der Hoffnung, dass die weltpolitischen Gegebenheiten ein bisschen besser werden, als sie sich im vergangenen Jahr dargestellt haben. Wir sind jetzt in der mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Birkenrindenextrakt, Orphan, Markteinführung zur Behandlung von oberflächlichen Wunden bei Epidermolysis bullosa. Wir haben als Basis für diese Orphan-Bewertung die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 1. Dezember des vergangenen Jahres. Zu der haben Stellungnahmen abgegeben der pharmazeutische Unternehmer, Amryt Pharma GmbH, Frau Professor Dr. Kiritsi und Frau Dr. Schauer von der Uniklinik Freiburg, hier von der Klinik für Dermatologie und Venerologie, als weiteres pharmazeutisches Unternehmen die Firma Krystal Biotech und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir auch heute Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen, damit das dokumentiert ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Amryt Pharma, sind Frau Peper, Herr Dr. Eisen, Frau Dr. Assmann und Frau Dr. Löwe zugeschaltet, aus Freiburg Frau Professor Dr. Kiritsi und Frau Dr. Schauer, von Krystal Herr Dr. Trilling und Frau Dr. von Wulffen sowie vom vfa Herr Dr. Rasch. Ist sonst noch jemand eingeloggt, der nicht aufgerufen worden ist? – Das sehe ich nicht.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf den Wirkstoff und auf die Dossierbewertung der FB Med Bezug nehmend einzuführen. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Peper, bitte.

**Frau Peper (Amryt):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung von Filsuvez, der ersten und einzig zugelassenen Therapie für Epidermolysis bullosa. Wir freuen uns sehr, dass wir heute die Gelegenheit zu einem direkten Austausch mit Ihnen haben. Wer ist das „wir“? Herr Dr. Eisen ist Medizinischer Direktor bei Amryt Pharma, Frau Dr. Sandra Löwe hat unter anderem als medizinischer Monitor die EASE-Studie begleitet. Frau Dr. Assmann von der Firma SmartStep hat uns bei der Erstellung des Nutzenbewertungsdossiers geholfen und steht für Fragen zum Dossier zur Verfügung. Mein Name ist Martina Peper. Ich bin Geschäftsführerin der Amryt Pharma GmbH. Amryt ist ein kleines, auf die Entwicklung neuer Therapieoptionen für seltene Erkrankungen spezialisiertes Unternehmen. Um bei der Epidermolysis bullosa, bei EB, einen Beitrag leisten zu können, hat Amryt im Jahr 2016 die Birken GmbH erworben. Somit kann man wirklich sagen, dass es sich bei Filsuvez um eine deutsche Innovation aus Niefern-Öschelbronn handelt. Das liegt in der Nähe von Pforzheim.

Epidermolysis bullosa ist eine schwerwiegende und progrediente Systemerkrankung. Es kommt bei der geringsten mechanischen Belastung zur Blasenbildung und Entwicklung oberflächlicher Wunden der Haut, natürlich äußerlich sichtbar, aber auch für uns unsichtbar auf der Schleimhaut. Die äußere Hautoberfläche stellt unser größtes Organ dar. In der EASE-Studie waren die EB-Patienten im Mittel 12 Jahre alt und hatten durchschnittlich eine von EB betroffene Körperoberfläche von 12 Prozent. Was bedeutet 12 Prozent? 12 Prozent entsprechen 12 Handflächen dieses Kindes (Frau Peper [Amryt] zeigt ein Bild). Diese 12 Handflächen bedeuten eine offene Wunde auf der kompletten Vorderseite des Rumpfes dieses Kindes. Wenn man von Wunden spricht, bitte ich jeden, sich daran zu erinnern, wie es sich angefühlt hat, wenn man sich die Hand an einem heißen Topf verbrannt hat. Da reden wir über eine einzige Hand.

Wir möchten das Eingangsstatement gerne zweiteilen. Herr Dr. Eisen übernimmt den zweiten, detaillierteren, medizinischen Teil. Wenn Sie damit einverstanden sind, Herr Vorsitzender, möchte ich gerne das Wort an meinen Kollegen Herrn Dr. Eisen übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sehr gerne. – Bitte schön, Herr Dr. Eisen.

**Herr Dr. Eisen (Amryt):** Herzlichen Dank. – Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich will eine kurze Einführung zu Filsuvez geben. Dabei werde ich mich auf drei Punkte konzentrieren, die Erkrankung, die Wirkungsweise von Filsuvez und den Nutzen für die betroffenen Patienten.

Bei der angeborenen Epidermolysis bullosa handelt es sich um eine Gruppe seltener, genetisch bedingter Erkrankungen, die mit Blasenbildung der Haut bei bereits geringer mechanischer Belastung einhergehen. Je nach Unterform und Schweregrad ist die Lebenserwartung massiv reduziert. Im Kindesalter ist die Haupttodesursache meist eine Sepsis, im Erwachsenenalter überwiegend ein aggressives Plattenepithelkarzinom. Man unterscheidet vier Haupttypen, von denen die dystrophe und die junctionale Epidermolysis bullosa in den meisten Fällen mit einem schweren Verlauf einhergehen. Deshalb waren diese Subtypen im Fokus der Zulassungsstudie. Wie schon von Frau Peper angedeutet, greift es zu kurz, wenn man die Epidermolysis bullosa als reine Hauterkrankung versteht. Vielmehr muss man sie als komplexe und progrediente Systemerkrankung begreifen. Sie betrifft zuerst die Haut als unser größtes Organ. Im Verlauf entwickeln sich aus den ständigen offenen Wundflächen eine Vielzahl systemischer Folgekomplikationen. Die Wunden kann man am besten mit Verbrennungen 2. Grades vergleichen, wie von Frau Peper schon angerissen. Das Ausmaß variiert patientenindividuell sehr stark. In der Zulassungsstudie für Filsuvez waren im Mittel 12 Prozent der Hautoberfläche betroffen, mit einer sehr breiten Range. Das hat Frau Peper in dem Beispiel von dem 12-jährigen Jungen angesprochen.

Bisher gibt es keinen Therapiestandard für diese Erkrankung, sondern es existieren lediglich supportive Maßnahmen wie Wundauflagen, topische und systemische Antibiotika bei Wundinfektionen oder Schmerzmedikation insbesondere für den Verbandswchsel. Infolge der ständigen Wunden kommt es häufig zu Verwachsungen, unter anderem der Finger und dadurch zur Verkrüppelung und zu massiven Einschränkungen im Alltag. Mit Filsuvez-Gel steht das erste und einzige zugelassene Arzneimittel für diese schwer betroffenen Patienten zur Verfügung. Die Zulassungsstudie zu Filsuvez stellt die weltweit größte Studie bei dieser Erkrankung dar: mit 49 Zentren in 26 Ländern. Darin wurde gezeigt, dass Filsuvez die Wundheilung signifikant und klinisch relevant beschleunigt und bei einem höheren Anteil an Patienten zu einem vollständigen Verschluss der ausgewählten Zielwunde geführt hat. Gleichzeitig sehen wir ein Nebenwirkungsprofil auf Kontrollgelniveau, und das über mittlerweile 15 Monate, was insbesondere bei einer chronischen Erkrankung von zentraler Bedeutung ist.

Besonders hervorheben möchte ich, dass trotz der Seltenheit dieser Erkrankung eine doppelblinde, kontrollierte Studie nach höchstem Evidenzstandard durchgeführt wurde. Wie schon erwähnt, handelt es sich bei der Epidermolysis bullosa um eine chronische Erkrankung mit progredientem Verlauf. Umso bemerkenswerter ist es, dass mit Filsuvez nach insgesamt 15 Monaten Therapie die Body Surface Area Percentage, die von offenen Wunden betroffene Körperoberfläche, signifikant um mehr als die Hälfte oder im Schnitt um 6 Handflächen abgenommen hat. Dies zeigt die nachhaltige Wirkung der Behandlung mit Filsuvez. Diese Abnahme der betroffenen Körperoberfläche geht einher mit einer signifikanten Reduktion der Verbandswchsel und auch der damit verbundenen Schmerzen. Daher handelt es sich bei dem Parameter Body Surface Area Percentage, BSAP, um die Reduktion der langwierigen, schmerzhaften Verbandswchsel aus Sicht von Amryt um wesentliche patientenrelevante Endpunkte. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Peper, herzlichen Dank, Herr Eisen, für diese Einführung. Meine Frage an die klinischen Experten und Expertinnen knüpft an das

an, was Sie gerade gesagt haben, Herr Eisen. Es ist eigentlich selbsterklärend, dass vollständiger Wundverschluss ein wesentliches Therapieziel sein muss. Sie haben das auch in Ihrer Stellungnahme angesprochen, Frau Professor Kiritsi und Frau Dr. Schauer. Wie klassifizieren Sie den medizinischen Vorteil, der sich aus der signifikanten Erhöhung der Körperpartien ergibt, bei denen ein vollständiger Wundverschluss erreicht werden kann? Wie würden Sie den von der medizinischen Bedeutung her einordnen, vielleicht im Lichte dessen, dass wir bei den Daten, bei den Endpunkten und bei den Parametern Wundinfektion, Juckreiz, Schmerz, Schlafbeeinträchtigungen eher keine statistisch signifikanten Unterschiede sehen? Das hat mich ein bisschen irritiert. Denn wenn man die Körperpartien, die befallen sind und auf denen kein vollständiger Wundverschluss erreicht werden kann, um die Hälfte reduziert, hätte ich mir, medizinisch laienhaft, eine Verbesserung bei den anderen Parametern vorgestellt. Wie bewerten Sie – auch das haben Sie in Ihrer Stellungnahme angesprochen – die Reduktion der Häufigkeit notwendiger Wundauflagenwechsel sowohl im Hinblick auf den Therapieerfolg als auch relevante Aspekte wie zum Beispiel Schmerzen? Das ist gerade angesprochen worden. Sie haben es auch in der Stellungnahme adressiert. Ich hätte es gerne im Protokoll der heutigen Anhörung. – Frau Professor Kiritsi, vielleicht können Sie beginnen.

**Frau Prof. Dr. Kiritsi (Uniklinik Freiburg):** Ich stelle mich kurz vor, damit Sie wissen, was ich mit EB zu tun habe. Ich bin seit 2008 im EB-Zentrum Freiburg tätig, mittlerweile als stellvertretende Leitung des Kompetenzzentrums für „Fragile Haut und Epidermolysis bullosa“. Frau Dr. Schauer und ich leiten das Studienzentrum fragile Haut, wo wir in den letzten Jahren alle Studien, die mit Epidermolysis bullosa zu tun haben, in Deutschland geleitet haben. Das EB-Zentrum in Freiburg ist eines der größten in Europa und auch weltweit. Wir haben viel Erfahrung mit diesen Patienten. Wenn es jetzt in Deutschland laut aktuellem Stand ungefähr 2.000 Patienten mit EB gibt, habe ich die letzten Jahre sicherlich mehr als die Hälfte davon gesehen. Ich kann von daher gut berichten, was diese Patienten ausmacht, welche Probleme sie haben.

Wenn wir jetzt über Filsuvez sprechen und darüber, was die medizinische Relevanz dieser Daten ist, muss man zwar schon zur Kenntnis nehmen, dass dieser primäre Endpunkt erreicht wurde, aber der primäre Endpunkt hat als Fokus nur eine chronische Wunde gehabt. Natürlich ist diese eine chronische Wunde für den Patienten relevant. Aber noch relevanter ist, dass diese Patienten in ihrem Leben Tausende von Wunden entwickeln. Diese Kinder kommen mit Wunden auf die Welt. Sie haben teilweise schon bei der Geburt chronische Wunden. Diese Wunden spielen eine zentrale Rolle im Leben dieser Patienten, das von ständigem Verbandswechsel und Schmerzen übersät ist. Von daher muss man die Relevanz dieser Daten für die ganze Körperoberfläche, die betroffen ist, sehen. Es gab Studien, die untersucht haben: Was ist für die Patienten am wichtigsten, wenn sie an dieser Studie teilnehmen, was soll das Medikament machen? Dass der primäre Wundverschluss gut funktioniert, wurde als Erstes erwähnt. Die Studie war so design, dass der Endpunkt auf dem primären Wundverschluss lag. Alle anderen Punkte wie Schmerzen oder Juckreiz waren statistisch nicht so betrachtet worden, dass man sie auswertet. Sie wurden im Rahmen der Studie auch ausgewertet. Ich kenne die Daten gut, weil ich dabei war, als die European Medical Agency entschieden hat: Was passiert mit dem Medikament, wie kann man die Studien werten? Es gab ein Ad-hoc-Meeting, bei dem man alle diese Sachen besprochen hat. Da kamen solche Fragen. Die Statistik war nicht so gemacht, dass man sich darauf fokussiert: Wie verändern sich die Schmerzen, wie verändert sich der Juckreiz? Man sieht in den Daten jedoch auch da einen positiven Trend.

Wir reden von einer Erkrankung von Patienten, die keine zugelassene Therapie haben. Die einzige Behandlung, die wir jetzt machen, ist symptomatisch. Wir fokussieren uns darauf, den Patienten Verbandsmaterialien zu geben, die nicht verkleben, die Wunden so zu behandeln, dass keine Bakterien mehr zu finden sind, Desinfektionsmittel, teilweise Antibiotika und symptomatische Behandlung aller sekundären Manifestationen, die mit der Erkrankung zu tun haben. Das bedeutet, wenn die Patienten Verwachsungen bekommen, versuchen wir zu



operieren. Die Verwachsungen kommen zurück. Wenn die Patienten aufgrund der ständigen Entzündung und aufgrund der ständigen Infekte Sekundärmanifestationen an Organen wie der Niere oder dem Herzen entwickeln, versuchen wir, diese symptomatisch zu behandeln. Alles, was wir aktuell machen, ist symptomatisch. Es gibt keine zugelassene Therapie.

Wenn man das alles zusammennimmt, ist es schon relevant, wenn wir sehen, dass die betroffene Gesamtkörperoberfläche in dem Zeitraum von einem Jahr um die Hälfte sinkt und dass man auch sieht, dass die Wunde, die primär da war und als Zielwunde definiert wurde, sich schneller verschließt. Ein Tag Unterschied summiert sich bei Tausenden von Wunden. Wir reden von großen Unterschieden für die Lebensqualität dieser Kinder.

Der letzte Punkt – Sie haben ihn schon erwähnt –: Wie sieht es mit dem Verbandswechsel aus? Das ist ein wesentlicher Punkt für die Patienten. Man muss sich vorstellen, dass unsere Patienten entweder täglich oder alle zwei Tage einen Verbandswechsel machen. Auch da gibt es Studien aus den USA und von Europa: Wie lange dauert ein Verbandswechsel, was bedeutet er für diese Patienten? Die Patienten, die bei uns teilgenommen haben, waren moderat bis schwer betroffen, damit bei ihnen chronische Wunden festgestellt werden konnten. Ein Verbandswechsel dauert zwischen zwei und vier Stunden, teilweise auch länger. Wenn man es schafft, dass innerhalb der 90 Tage, in denen gemessen wurde, ein Fünftel der Patienten weniger Verbandswechsel hat, ist das ein wesentlicher Unterschied. Es sind vier Stunden, in denen dieses Kind freie Zeit hat, die es mit seinen Eltern genießen kann und nicht Schmerzen ausgesetzt ist. Das ist ein relevanter Punkt für diese Kinder. – Ich hoffe, dass ich damit die ersten Fragen beantwortet und nichts von dem, was Sie angesprochen haben, vergessen habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kiritsi. – Wenn ich das richtig verstanden habe, haben Sie gesagt: Auch wenn die Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss nicht statistisch signifikant verändert wurde, ist die relative Verkürzung, die die Schwelle zur statistischen Relevanz nicht erreicht, für die Patienten in der konkreten Situation ein bedeutender Faktor, der auf der Positivseite gesehen werden muss. War das korrekt? Ich habe vorhin gesagt, wir haben zwar eine größere Wundverschlussfläche, aber verschiedene andere Endpunkte wie Schmerz, Juckreiz etc. pp. sowie die Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss sind nicht statistisch signifikant verändert.

**Frau Prof. Dr. Kiritsi (Uniklinik Freiburg):** Ich leite hier auch die Wundambulanz. Es wird immer der Vergleich mit den Studien zu der venösen Ulzera gemacht. Es ist ein ganz anderes Patientengut, es sind ältere Patienten, die eine, vielleicht zwei Wunden haben. Hier reden wir von Kindern, die in ihrem Leben Tausende von Wunden haben. Wenn man den kleinen Unterschied in der einen Wunde, die man sich als Ziel gesetzt hat, für alle Wunden annimmt, ist das relevant. Wie sich das bei den Schmerzen oder beim Juckreiz zeigt, ist eine andere Sache. Es war jedoch nicht Ziel dieser Studie, das in der Statistik zu zeigen. Wir reden von einer seltenen Erkrankung. Diese Studie war enorm groß. Wir als Gemeinde, die mit und für diese Patienten arbeitet, waren froh, dass überhaupt eine solche Studie möglich war, placebokontrolliert, verblindet, in der man für uns als Community zeigen konnte: Ja, auch mit seltenen Erkrankungen kann man gut Studien durchführen, die ein Design haben, das es uns ermöglicht, zu sehen: Gibt es Unterschiede zwischen zwei Gruppen? Man kann das nicht mit viel häufigeren Erkrankungen vergleichen. Da versucht man andere Wege zu gehen, um die Sachen zu messen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Dr. Schauer, ergänzend dazu, bitte.

**Frau Dr. Schauer (Uniklinik Freiburg):** Vielen Dank. – Ich darf zunächst alle begrüßen. Ich will mich kurz vorstellen. Ich bin Oberärztin in der Hautklinik und betreue den EB-Bereich seit zehn Jahren, gleichzeitig den Autoimmunbereich mit den erworbenen blasenbildenden Autoimmunerkrankungen hier in der Hautklinik. Ein Studiendesign für EB-Patienten ist ein ganz anderes Design. Endpunkte zu definieren, die man gut messen kann, ist schwierig. Das hat die Evolution der verschiedenen EB-Studien gezeigt. Es gab schon andere Studien, bei denen man erst herausfinden musste: Was sind gute Endpunkte, wie kann man diese Kohorte

gut bemessen? Trotz der ausgeprägten Belastung, die die EB-Patienten und auch die Familien ab der Geburt erfahren, haben sie eine extrem hohe Bereitschaft, an Studien teilzunehmen, einen langen Weg auf sich zu nehmen. Sie sind teilweise aus Lübeck, aus dem Norden zu uns nach Freiburg gekommen. Es gab ein zweites Zentrum in Hannover, das etwas früher geschlossen hat. Sie tun das, um ein Produkt zu nutzen, das verspricht, Wunden schneller zu verkleinern, zu verschließen, und die Teilnahme zu erfüllen. Die Rückmeldung von unseren Patienten – wir hatten 12 Teilnehmer – war sehr positiv. Sie haben nach der Entblindungsphase die Bereitschaft gehabt, weiterzumachen, nachdem sie auf das Wirkprodukt gewechselt haben. Sie haben die Unterschiede zum Placebo gemerkt. Die kennen ihre Wunden sehr gut. Sie wissen: Wie verhält sich eine Wunde positiv, wie spricht sie schneller an, oder wo wird es gefährlich? Sie kennen sie bestens. Sie möchten nicht, dass eine Infektion geschieht, dass eine Superinfektion draufkommt. Deswegen suchen sie nach guten Präparaten, um sich mit Erfolg symptomatisch zu behandeln. Der Effekt, der unter Filisuvez klinisch zu sehen war, hat die Patienten zufriedener gemacht. Es wurde kritisiert, dass die Formulierung ein bisschen schwerfällig war. Da muss man aufpassen, die richtige Grundlage zu finden. Ist das Produkt gut abwaschbar? Löst es sich gut? Wie trägt man es korrekt auf? Kann man es direkt auf die Haut auftragen? Induziert die Reibung des Auftragens neue Blasen, oder trägt man das Produkt direkt in den Verband auf? Das sind Maßnahmen, die diese Patienten erst einmal lernen mussten. Wenn das funktioniert, sind sie extrem dankbar für jede Wunde, die weniger da ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Schauer. – Frau Hager vom GKV-SV, bitte.

**Frau Hager:** Guten Tag auch von meiner Seite! Sie sprachen schon mehrfach den Therapiestandard im Anwendungsgebiet an, dass es bisher keine zugelassenen Präparate gibt, dass es rein symptomatisch ist. Sie nannten antibakterielle Auflagen, auch Antibiotika. In den Leitlinien werden auch Steroide genannt. Wie bewerten Sie vor diesem Hintergrund die Therapie im Vergleichsarm, bei der es nicht erlaubt war, antibiotische oder steroidale Präparate einzusetzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kiritsi, bitte.

**Frau Prof. Dr. Kiritsi (Uniklinik Freiburg):** Standard ist, dass wir Desinfektionsmittel anwenden und Antibiotika nur dann geben, wenn es notwendig ist. Denn das Risiko ist bei diesen Patienten mit den ständigen Wunden zu hoch, auch mit einem Immundefekt. Wir konnten aufzeigen, dass die Immunabwehr nicht so gut funktioniert, was die Bakterien angeht, was Infektionen angeht. Wir versuchen, dem mit Desinfektionsmittel entgegenzuwirken und Antibiotika nur dann anzuwenden, wenn wirklich ein Infekt besteht, der damit behandelt werden muss, wenn der Patient eine klinische Symptomatik hat wie Fieber, Schmerzen usw., wenn er eine infizierte Wunde hat, nicht nur kolonisierte, sondern infizierte Wunde. Das ist nicht so häufig der Fall, wurde aber im Rahmen der Studie erfasst. Der Standard ist also, Desinfektionsmittel anzuwenden.

Was die Steroide angeht, die Sie erfragt haben, wenden wir sie nur bei hypergranulierenden Wunden an. Es gibt keine richtige Leitlinie für diese Patienten. Es gibt Publikationen, die von Experten und Expertinnen, von Expertengruppen verfasst wurden, in denen man Empfehlungen zum Verbandswechsel gibt. Dort steht ganz klar, dass man bei hypergranulierenden Wunden Steroide anwenden kann. Ansonsten sind sie für die EB-Haut nicht gedacht, weil Steroide im Langzeitgebrauch eine Atrophie hervorrufen können. Unsere Patienten haben schon eine eher atrophe Haut, eine dünnere Haut, eine stark vernarbte Haut. Wir versuchen, Steroide soweit es geht zu vermeiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Kiritsi. – Frau Dr. Löwe vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

**Frau Dr. Löwe (Amryt):** Vielen Dank. – Vielleicht nur zur Korrektur. Die topischen Antibiotika, die systemischen Antibiotika, Kortikosteroide und silberhaltige Wundauflagen waren in keinem Arm erlaubt. Es war nicht nur im Kontrollgelarm nicht erlaubt, sondern per Protokoll war es weder im Verum- noch im Kontrollgelarm erlaubt, mit topischen Antibiotika oder systemischen Antibiotika zu behandeln. Ich hatte gerade den Eindruck, es sei der Verdacht entstanden, das sei nur im Kontrollgelarm der Fall gewesen. Es war tatsächlich in keinem Arm möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Löwe. – Frau Hager.

**Frau Hager:** Wie wurde in der Studie mit Patienten umgegangen, die eine Wunde hatten, bei der möglicherweise ein Antibiotikum indiziert war?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schauer.

**Frau Dr. Schauer (Uniklinik Freiburg):** Es war im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien zu prüfen, ob diese Wunde dafür geeignet oder nicht geeignet ist. Wenn die Wunde eine Infektion aufgewiesen hat, war sie nicht geeignet. Dementsprechend war es zum Zeitpunkt des Screenings ein Ausschlusskriterium. Wenn sich das im Rahmen des Studienablaufs ergeben hat oder hätte, dass sich eine Infektion entwickelt und wir Antibiotika einsetzen müssen, ist es ein unerwünschtes Ereignis mit der Folge der Kategorisierung. Über die Ein- und Ausschlusskriterien wird im Vorfeld definiert, ob diese Wunde überhaupt geeignet ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Löwe.

**Frau Dr. Löwe (Amryt):** Vielen Dank. – Ich möchte kurz ergänzen. Wir haben unterschieden. Für Zielwunden galten die Kriterien, die Frau Schauer gerade erwähnt hat, die in den Ein- und Ausschlusskriterien definiert worden sind, die eine bestimmte Größe und ein bestimmtes Alter hatten. Es gab zusätzliche Wunden, die den Zielwundenkriterien entsprochen haben, und andere Wunden. Die Prüfer waren angehalten, die älteste, tiefste und größte Wunde als Zielwunde zu wählen, sodass man als pars pro toto die klinisch schlechteste Wunde als Zielwunde gewählt hatte. Die durfte dezidiert nicht mit topischen Antibiotika behandelt werden. Es gab aber Patienten, die andere Wunden hatten, die mit topischen Antibiotika behandelt werden konnten. Es ging relevant und primär um die Zielwunden und um die anderen Wunden, die die Zielwundenkriterien erfüllt haben. Was Frau Schauer berichtet hat, waren die Ein- und Ausschlusskriterien. Die Zielwunden durften beispielsweise 7 Tage vor Einschluss in die Studie nicht mit Antibiotika behandelt werden, vorher durften keine systemischen Antibiotika gegeben worden sein oder 30 Tage vor Einschluss in die Studie keine Kortikosteroide mit der Indikation Wundinfektion gegeben worden sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Löwe. – Frau Hager.

(Frau Hager: Danke, die Frage wurde beantwortet!)

Frau Teupen, Patientenvertretung, bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Ich hätte eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, aber auch an die Stellungnehmerinnen. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme zur Patientenrelevanz des Wundstatus, dem BSAP und dem EBDASI, und sagen, dass jede Reduktion der Wundfläche patientenrelevant sei. Vielleicht können Sie dazu noch näher ausführen.

Es wird kritisiert, dass der Wundverschluss nach 7 Tagen bestätigt wurde und ergänzend nach 14 Tagen. Können Sie aus Ihrer klinischen Sicht sagen, ob das realistisch ist und was es bedeutet, wenn man nach 7 Tagen die Bestätigung hat, dass die Wunde immer noch verschlossen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte beginnen? – Frau Löwe.

**Frau Dr. Löwe (Amryt):** Vielen Dank. – Ich würde zunächst auf das Kriterium des Wundverschlusses nach 7 oder 14 Tagen eingehen, sozusagen aus Sicht des Studiendesigns.

Wie Sie vielleicht wissen, basiert der primäre Endpunkt des ersten kompletten Wundverschlusses auf einer FDA-Leitlinie zu Chronic Wounds and Ulcera, eigentlich eine EB-fremde Leitlinie, die festgelegt hat, dass dies der objektivste primäre Endpunkt ist und dass wünschenswerterweise hier eine Bestätigung des Wundverschlusses nach 14 Tagen erfolgt. Amryt Pharma hat sich in einem Scientific Advice Meeting sowohl mit der FDA als auch mit der EMA darauf geeinigt, dass diese Confirmation of Complete Closure zur Bestätigung des Wundverschlusses nach 7 Tagen durchgeführt wird, was für die EB schon eine enorme Errungenschaft ist, weil die EB – dazu können die klinischen Experten mehr sagen – als Erkrankung gar nicht ermöglicht, dass man einen nachhaltigen Wundverschluss hat, weil die zugrunde liegende genetische Störung der Hautintegrität gar nicht für nachhaltige Wundverschlüsse geeignet ist. Das, was wir mit der Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt gezeigt haben, nämlich eine statistisch signifikante Bestätigung des kompletten Wundverschlusses nach 7 Tagen, ist für die EB tatsächlich eine Errungenschaft. Die klinische Relevanz können Frau Schauer oder Frau Kiritsi besser beurteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Löwe. – Frau Kiritsi, bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Kiritsi (Uniklinik Freiburg):** Zum Verständnis der Erkrankung. Wir reden von Wunden, die jetzt schneller heilen. Was nicht passieren kann, ist, dass die Erkrankung geheilt ist. Wir reden nicht von einer Heilung der EB. Die EB ist die Prototypkrankung für eine fragile Haut, eine Haut, die nach minimalen Traumata Blasen gibt. Von daher kann man nicht erwarten, dass man mit diesem Präparat nachhaltig und für immer einen Wundverschluss ermöglicht. Ziel ist, dass man mit dem Präparat die Wunden zur schnelleren Heilung bringt, dass das, was schon besteht, schneller abheilt. Wir wollen nach kurzer Zeit sehen: Ist der Wundverschluss da? Wenn sich der Patient wieder verletzt, entsteht möglicherweise wieder eine Wunde. Das ist zu erwarten. Deswegen ist es eine Langzeittherapie, die angewandt werden muss.

Zu der zweiten Frage, wie man die anderen Scores bewertet. Es ist momentan eine sehr große Diskussion in der EB-Community: Welches sind die relevanten Endpunkte, die man für die Studien benutzt? Der Wundverschluss ist das, was bisher gewählt wurde, von FDA und EMA so gewünscht. Es gibt aber auch andere Scores, die für die EB gemacht wurden, die immer mehr angewandt wurden. Dazu gehört zum Beispiel der EBDASI-Score oder Scores, die die Schmerzen und den Juckreiz erfassen. Dazu gibt es viel weniger Daten, um zu sagen: Sind sie wirklich hilfreich, um die Unterschiede zu zeigen? Es würde hier die Diskussion sprengen, zu besprechen: Wie relevant sind diese Endpunkte, wenn man sie mit dem primären Wundverschluss vergleicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kiritsi. – Ergänzend, Frau Schauer.

**Frau Dr. Schauer (Uniklinik Freiburg):** Ich würde gerne kurz auf die Scores zu sprechen kommen. Denn EB-Haut besteht nicht nur aus Wunden. Die Wunden haben unterschiedliche Qualitäten, bedingt durch ihr Alter. Die Wunden können sich in unterschiedlichen Ebenen befinden, was durch die Mutation sowie das fehlende kodierende Protein durch die genetische Störung bedingt ist. Wir können Erosionen haben, das bedeutet oberflächliche Wunden, die aufgrund einer frischen Blase entstanden sind. Wir haben Regionen, die mit einer Blase behaftet sind, und wir haben die Wunde, die eine gewisse Tiefe mit Übergang in die Dermis erreicht. Diese Wunden sind diejenigen Wunden, die für die Studie benutzt wurden, weil hieran der Wundschluss gemessen wurde. Das heißt, die erfüllen ein gewisses Alter. Die früheren Varianten, Erosion, Blasen, werden in den Scores miteingefasst. Die machen aber die sonstige Beteiligung an der Haut aus. Das ist um ein Wesentliches größer als das, was mit den Wunden abgebildet ist. Das sind die Erosionen, die sich zu den Wunden bilden können, die dann für die Patienten interessant werden, aufzutragen. Daran bemisst sich die betroffene Körperoberfläche, die mit dem Wundschluss verkleinert werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Schauer. – Frau Teupen, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Teupen: Ja, vielen Dank!)

Frau Jacobs von der Fachberatung Medizin, bitte.

**Frau Jacobs:** Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, die die nachgereichten Informationen betreffen. Meine erste Frage bezieht sich auf die Analyse zum ersten vollständigen Wundverschluss innerhalb von 45 Tagen, der durch die zweite Beobachtung nach 7 Tagen bestätigt wurde. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass von den 78 Personen mit klinisch festgestelltem Wundverschluss nur insgesamt 43 Personen an der sogenannten Confirmation-of-Complete-Closure-Visite teilnahmen. Können Sie hierzu Angaben getrennt nach Behandlungsgruppe machen? Von wie viel Personen jeder Gruppe lag ein Befund dieser Confirmation-of-Complete-Closure-Visite vor? Anders gefragt: Wie viele Personen gingen in jeder Gruppe als Missing in diese Analyse ein?

Meine zweite Frage betrifft die nachgereichten Daten zu den unerwünschten Ereignissen ohne krankheitsbezogene Ereignisse. Können Sie uns Angaben zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE machen, bei denen die krankheitsbezogenen Ereignisse nicht berücksichtigt wurden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Jacobs. – Wer vom pU kann das beantworten? – Frau Löwe.

**Frau Dr. Löwe (Amryt):** In Ihrer ersten Frage ging es um die Confirmation-of-Complete-Closure-Visite, wie sich das verteilt und wie viele Patienten daran teilgenommen haben, wenn nein, warum sie nicht teilgenommen haben. Die zweite Frage war, ob unerwünschte Ereignisse unabhängig von den erkrankungsimmanenten Ereignissen zu Therapieabbrüchen geführt haben. Ist das richtig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So habe ich es verstanden, ja.

**Frau Dr. Löwe (Amryt):** Bei der ersten Frage handelt es sich um die Confirmation-of-Complete-Closure-Visite. Sie müssen sich vorstellen, dass die Studie im Prinzip so designt worden ist, die Studienbelastung für die Patienten so gering wie möglich zu halten und die Visiten so zu streuen, dass wir sowohl einen Wundverschluss an einem bestimmten Zeitpunkt als auch die Zeit bis zum Wundverschluss erfassen konnten. Das heißt, es gab definierte Visiten, die vorgeschrieben waren, bis auf die Confirmation-of-Complete-Closure-Visite, die erst dann vereinbart werden konnte, wenn der Prüfarzt am Zentrum den Wundverschluss festgestellt hat. Das heißt, sobald dieser Wundverschluss festgestellt war, konnte diese Visite vereinbart werden, die innerhalb von 7 Tagen vereinbart werden musste. Da nur 78 Patienten einen Wundverschluss innerhalb von 45 Tagen hatten, konnte nur für diese Patienten eine CCC-Visite vereinbart werden. Stellen Sie sich vor, dass dafür Patienten aus Lübeck nach Freiburg fahren mussten. Zum größten Teil waren es Kinder, die Angehörige dabei haben mussten und eventuell Hotelübernachtungen organisieren mussten, weil diese Visite bis zu zwei Tagen gedauert hat. Viele Patienten haben eine so kurzfristige Visite nicht möglich machen können. Soweit ich weiß – ich kann es nachschauen –, haben 43 Patienten teilgenommen, 30 im Filsuvez-Arm und 13 im Kontrollgelarm. Ich habe mir noch einmal angeschaut, welche Patienten nicht teilnehmen konnten. Die Daten sind in CSR berichtet, im Listing zu den Minor Protocol Deviations. Wir haben die jeweiligen Patienten gebeten, Minor Protocol Deviations zu reporten. Es waren überwiegend Gründe, dass die Patienten es nicht möglich machen konnten, diese Visite wahrzunehmen, dass das Prüfzentrum möglicherweise diese Termine nicht einrichten konnte, dass die Prüfzentren zum Teil vergessen haben, diese Visite zu vereinbaren, einfach deshalb, weil es die einzige spontane Visite war oder – auch das kam vor – dass die Wunde sich wieder geöffnet hatte und deswegen die Visite ausgefallen ist. In Summe halten wir es für eine sehr große Errungenschaft, dass diese Visiten bei einem solchen Anteil von Patienten überhaupt stattgefunden haben und dass tatsächlich ein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt werden konnte. – Ich hoffe, dass das den ersten Teil der Frage erschöpfend beantwortet.

(Frau Jacobs: Ja, danke!)

Im zweiten Teil der Frage ging es darum: Hat es unerwünschte Ereignisse gegeben, die nicht erkrankungsimmanent waren und die zum Therapieabbruch geführt haben? Im Filsuvez-Arm hatten wir drei unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben. Im Kontrollgelarm war es ein unerwünschtes Ereignis. Im Filsuvez-Arm war es einmal Schmerz während des Auftragens, einmal ein Plattenepithelkarzinom, das allerdings beim Einschluss des Patienten in die Studie entdeckt worden ist. Diese Wunde ist nicht mit Filsuvez behandelt worden. Das dritte Mal war es eine Blutung aus der Wunde. Im Kontrollgelarm war es ein allergischer Ausschlag, der dazu geführt hat. Im Kontrollgelarm hat es ein weiteres unerwünschtes Ereignis einer Wundkomplikation gegeben. Da war es so, dass dieser Patient die Doppelblindphase vorzeitig beendet hat und frühzeitig in die Open-Label-Phase eingetreten ist. In dem Kontrollgelarm gab es zwei weitere Fälle von Target Wound Worsening, die sozusagen dazu geführt haben, dass die Patienten die Doppelblindphase vorzeitig beendet haben, um mit dem Verum in der Open-Label-Phase behandelt werden zu können.

Was ist nicht erkrankungsimmanent? Im Kontrollgelarm ist es der allergische Ausschlag. Es hat sich hinterher herausgestellt, dass es ein Patient war, der an einer Erdbeerallergie gelitten hat und deswegen einen Rash entwickelt hat. Die Wundkomplikationen, die zu einem vorzeitigen Abbruch geführt haben, sind etwas, worum uns die FDA gebeten hat, darum, dass das separat und dezidiert als unerwünschte Ereignisse reportet wird. Wenn Sie sich alle Wundkomplikationen über beide Arme hinweg anschauen, dann sehen Sie, dass sie gleichverteilt sind. Wir gehen am Ende davon aus, dass es sich um eine artifizielle Inflation dieser Wundkomplikationen handelt. Denn ein Wound Reopening, eine Vergrößerung oder Verkleinerung der Wunde sind Dinge, die erkrankungsimmanent sind, die aber vorher nicht als Anticipated AEs definiert waren und für die es leider im MedDra nur ein LLT oder PT, nämlich Wound Complication, gibt. – Es ist ein bisschen komplex, aber ich hoffe, dass es die Frage beantwortet hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Löwe. Sie kennen auf alle Fälle die Studie. – Frau Jacobs, ist die Frage beantwortet?

(Frau Jacobs: Ja, in Ordnung so, danke!)

Frau Hager vom GKV-Spitzenverband.

**Frau Hager:** Ich habe eine Frage zum Alter der Wunde. Wenn ich das richtig verstanden habe, ist das in der Studie auf Wunden beschränkt worden, die 21 Tage bis 9 Monate alt sind. Ist das korrekt? Was ist die klinische Rationale, das auf diesen Zeitraum zu beschränken? An die Klinikerinnen habe ich die Frage, ob Wunden, die älter als 9 Monate sind, anders behandelt werden, oder wo liegt aus Ihrer Sicht der Grund dafür, dass man hier einen Cut Off macht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Löwe.

**Frau Dr. Löwe (Amryt):** Vielleicht zu unserer Rationale, als wir die Studie designt haben, warum älter als 3 Wochen, jünger als 9 Monate: Sie müssen sich vorstellen, als wir die Studie designt haben, gab es noch keine publizierten Daten zur Natural History oder zur Wundheilungsdauer bei EB. Wir haben uns an oberflächlichen Wunden orientiert, zum Beispiel bei Verbrennungen 2. Grades oder bei den donor site, wenn man zum Beispiel Spalthaut für Transplantationen entnimmt. Bei diesen Patienten ist es so, sobald eine Wunde länger als 3 Wochen offen ist oder nicht heilt, müsste man sie transplantieren. Das heißt, ab diesem Zeitpunkt würde man sagen, die Wundheilung ist verzögert. Das war damals unsere Rationale für das Minimum von 21 Tagen. Damals wurde von Frau Schwieger-Briel, die auch an der Uniklinik in Freiburg war, gemeinsam mit anderen Kollegen der iscorEB entwickelt. Das heißt, das war eines der ersten Instrumente, mit dem man Lebensqualität bei Patienten gemessen hat. Hier hat man das Feedback von Ärzten und Patienten eingeholt. Da stand, ab sechs Wochen könne man damit rechnen, dass eine chronische Wunde wahrscheinlich würde. Die Idee damals war, Filsuvez soll primär verhindern, dass eine Wunde, die möglicherweise in

der Wundheilung verzögert ist, eine chronische Wunde wird. Deswegen haben wir später mit einem Protokoll-Amendment die Wunden über 9 Monaten ausgeschlossen. Am Anfang hieß es nur: über 3 Wochen, weil wir gesagt haben, alles, was in der Wundheilung verzögert ist und was in Richtung chronische Wunde geht, soll eingeschlossen werden. Dann haben wir aber festgestellt, dass die Patienten, die Wunden hatten, die älter als 9 Monate sind, offensichtlich schon schwerwiegendere Probleme hatten. Man geht davon aus, dass bei Wunden über 9 Monaten entweder mehr als vier Keime in der Wunde sind oder möglicherweise schon ein Plattenepithelkarzinom schlummert, also eine maligne Entartung auf dem Weg ist. Das ist etwas, was die Experten vielleicht besser beantworten können. Das war der Grund, warum ursprünglich mehr als 3 Wochen genommen wurden und warum man dann mit einem Protokoll-Amendment hinterher über 9 Monate ausgeschlossen hat und wir dann bei der Range „über 3 Wochen, bis 9 Monate“ gelandet sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Löwe. – Frau Professor Kiritsi.

**Frau Prof. Dr. Kiritsi (Uniklinik Freiburg):** Zu der Frage, ob wir die Wunden, die sehr lange bestehen, anders behandeln: Nein, tun wir nicht. Es gibt nichts anderes außer dem, was ich schon gesagt habe, symptomatische Behandlung. Bei Wunden, die schon lange bestehen, biopsien wir regelmäßig. Plattenepithelkarzinom-Patienten mit Epidermolysis bullosa, vor allem in dystropher Form, haben ein erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome der Haut, die sehr früh invasiv sind und sehr früh metastasieren. Es gab eine Studie in den USA, wo man sich die Patienten angeschaut hat. 95 Prozent der Patienten ab 55 Jahren hatten Plattenepithelkarzinome der Haut. Fast alle Patienten ab 55 Jahren haben also ein Plattenepithelkarzinom der Haut entwickelt. Studien haben auch gezeigt, dass diese Patienten nach dem ersten Plattenepithelkarzinom der Haut in den ersten fünf Jahren zu einem hohen Anteil – über 90 Prozent – versterben. Das bedeutet, dass für dieses Patientengut ein hohes Risiko besteht. Wir sehen regelmäßig Patienten in ihren 20er- oder 30er-Jahren, die Plattenepithelkarzinom haben und die wir operieren. Wir würden diese Wunde frühzeitig biopsien, um ein Plattenepithelkarzinom auszuschließen. Ansonsten würden wir sie so behandeln wie andere Wunden auch. Man muss auch sagen – dazu gibt es bereits Literatur – , dass die Größe der Wunde und das Alter der Wunde damit assoziiert sind, wie schwer die Patienten betroffen sind. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit größeren Wunden eine schwerere EB haben und mehr Sekundärkomplikationen aufweisen. Somit kann man sich vorstellen, dass diese Patienten schwieriger an einer solchen Studie teilnehmen können, wenn schon viele Sekundärkomplikationen aufgrund der EB da sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Kiritsi. – Frau Dr. Schauer.

**Frau Dr. Schauer (Uniklinik Freiburg):** Ich würde gerne noch erwähnen, dass sich der Heilungsablauf einer chronischen Wunde mechanistisch verändert. Das heißt, wir gehen eher in Fibrosierungsprozesse auch im Wundrandbereich über. Das ist ein physiologisches Phänomen, das wir bei venösen Ulzerationen in der geriatrischen Bevölkerung sehen. Eine Wunde, die länger als 9 Monate, 12 Monate offen ist, hat auch bei einem hautgesunden Patienten geringere Chancen, überhaupt noch zuzugehen. Wenn sich das bakterielle Milieu dort so verändert, dass gramnegative Bakterien dazukommen, was EB-Patienten sehr viel haben können, sind die Chancen insgesamt sehr schlecht. Bei der jEB, der junktionalen Epidermolysis bullosa, kommt noch etwas dazu. Es gibt Daten, dass sich die Stammzellen mit der Zeit erschöpfen und diese Wunden die Fähigkeit verlieren, zuzusprossen. Das heißt, man muss das Spektrum dazwischen eher finden, um die Möglichkeit des Wundschlusses überhaupt beobachten zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hager, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Hager: Ist beantwortet, vielen Dank!)

Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Frau Schauer, Sie sagten gerade, dass im Vergleich zu geriatrischen Patienten für solche Wunden eine relevante Wundflächenreduktion patientenrelevant wäre. Kann man das so sagen?

**Frau Dr. Schauer (Uniklinik Freiburg):** Es gibt Studien zu den chronisch venösen Ulzerationen bei geriatrischen Patienten, dass bei Wunden, die älter als 12 Monate sind, die Wahrscheinlichkeit, dass sie überhaupt noch schließen, extrem gering ist. Das hatte ich gerade gemeint. Können Sie Ihre Frage sonst wiederholen?

**Frau Teupen:** Eine Wundreduktion wäre also patientenrelevant. Es ist ein wichtiger Aspekt, wenn sich die Wunde um die Hälfte schließt.

**Frau Dr. Schauer (Uniklinik Freiburg):** Bei den EB-Patienten, ja, genau. Das sind jüngere Patienten. Die kommen sehr selten in den geriatrischen Bereich. Patienten mit junktionaler oder rezessiv dystropher EB sind jüngere Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen, haben Sie eine weitere Frage, die einen anderen Unterausschuss betrifft?

(Frau Teupen: Nein, danke!)

Damit Sie den Hintergrund kennen: Wir diskutieren die Frage: „Was ist patientenrelevant, kompletter Wundverschluss, teilweiser Wundverschluss etc. pp.?“, auf verschiedenen Ebenen bei uns. Deshalb hat Frau Teupen einen anderen Unterausschuss antizipiert. – Frau Kiritsi.

**Frau Prof. Dr. Kiritsi (Uniklinik Freiburg):** Frau Teupen hat das vorhin schon gefragt, und wir sind darauf nicht so richtig eingegangen. EB-Patienten können sehr große Wunden haben. Sie können Wunden haben, die den halben Rücken betreffen oder den gesamten Oberschenkel. Diese Wunde zum Komplettverschluss zu bekommen, ist schwierig, fast utopisch und braucht lange Zeit. Die Möglichkeit, dass die Hälfte der Wunde zu ist und sich dieser Patient beim Schlafen eher auf den Rücken legen oder besser sitzen kann, weil die Hälfte des Rückens verschlossen ist, ist für diesen Patienten relevant. Wir können nicht erwarten, dass sich alle Wunden verschließen. Das hängt wirklich davon ab, wie lange die Erkrankung schon besteht, wie ausgeprägt die Entzündung ist, wie lange dieser Patient keine Therapie erhalten hat. Wir haben jetzt die Chance, unsere jungen Patienten besser zu behandeln, mit den neuen Therapien, die für EB entwickelt werden. Wir hoffen, dass wir gar nicht mehr so viele Patienten mit Riesenwunden haben. Leider kennen wir das. Für diese Patienten ist eine Reduktion der Wunde schon sehr wichtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Frau Afraz.

**Frau Afraz:** Ich wollte auch in Richtung Wundreduktion nachfragen. Wenn Sie sagen, es ist wichtig, einzuschätzen, wie schwer die Patienten betroffen sind, wie viele Wunden sie haben, wie groß die Gesamtwundfläche ist, benutzen Sie in ihrem Alltag, um die Aktivität der Erkrankung zu monitoren, den in der Studie eingesetzten Score, den Skin Activity Score, abgekürzt EBDASI, oder wie schätzen Sie das ein, mit welchen Mitteln schätzen Sie ein, wie schwer jemand betroffen ist, hat er Verbesserung oder nicht? – Danke schön vorab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Afraz. – Frau Kiritsi, bitte.

**Frau Prof. Dr. Kiritsi (Uniklinik Freiburg):** Das ist eine sehr gute Frage. Es gibt molekulargenetische Kriterien, die uns von vornherein zeigen: Hat dieser Patient eine schwere oder eine moderate Form? Wir sehen schon bei der Diagnostik dieser Patienten, wenn wir eine Biopsie von diesem Kind haben, ob zum Beispiel Kollagen 7 reduziert oder komplett fehlend ist. Dann wissen wir, mit welchem Schweregrad wir es zu tun haben. Der EBDASI-Score ist ein ausführlicher Score. Es werden sehr viele Aspekte der Haut angeschaut. Wenn die Patienten zu uns kommen, wollen sie teilweise nicht ihren gesamten Körper zeigen. Ein Verbandswechsel braucht manchmal 4 Stunden. Es kann sein, dass sie nur den Oberkörper zeigen. Da können wir nicht den gesamten Score ausführen. Wir versuchen in der letzten Zeit immer mehr, diese Scores zu machen, weil für uns wichtig ist, zu sehen, ob wir den Verlauf



beeinflussen können. Wir haben diese Scores in allen klinischen Studien, die wir bisher hatten, ausgefüllt und haben Erfahrung damit, wie sich das verändert. Kürzlich kam eine Publikation der Gruppe von Dedee Murrell aus Australien, die den EBDASI-Score mit ihrer Gruppe entwickelt hat. Sie hat gezeigt: Wie verändert er sich mit der Zeit? Man konnte sehen, dass die Werte genauso wie die Erkrankung eher steigen. Wenn man Patienten aber eine Therapie anbietet, sei es zum Beispiel für ein Kind, das eine EB hat und sonst massive Eisenmangelanämie plus massiv dystroph ist, dass man zum Beispiel ein Gastrostoma einsetzt und dem Kind ermöglicht, mehr Gewicht zu haben, kann man sehen, dass der EBDASI heruntergeht. Interventionen, die ermöglichen, dass es dem Patienten besser geht, können dazu führen, dass der EBDASI heruntergeht. Von selber geht er mit der Zeit eher nach oben. Das ist das, was die ersten Studien, die es dazu gibt, gezeigt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kiritsi. – Frau Afraz, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Afraz:** Ja. Ich schließe daraus, dass der Score eine Bedeutung für die klinische Praxis hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die letzte knappe Stunde aus seiner Sicht zu würdigen, sofern das gewünscht ist. Wer macht das? – Frau Löwe.

**Frau Dr. Löwe (Amryt):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Verehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für Ihre detaillierten Fragen und für die konstruktive Diskussion! Bitte erlauben Sie mir kurz, unseren heutigen Austausch in eine Gesamtperspektive einzubetten. EB ist eine schwerwiegende Systemerkrankung mit deutlich reduzierter Lebenserwartung. Filsuvez ist die erste zugelassene Therapieoption für EB-Patienten. Die Wirksamkeit von Filsuvez wurde unter Beachtung aller relevanten Empfehlungen von Zulassungsbehörden, EB-Experten und Betroffenen nach höchsten Evidenzstandards nachgewiesen. Der durch die Behandlung mit Filsuvez statistisch signifikant häufiger erreichte komplette Wundverschluss innerhalb von 45 Tagen ist ein substanzieller und eigenständiger Patientennutzen von klinischer Bedeutsamkeit. EB-Experten und -Patienten haben den medizinischen Bedarf für eine Therapie in dem von der EMA einberufenen Ad Hoc Expert Group als enorm hoch beschrieben. Sie haben mehrheitlich bestätigt, dass jeder noch so kleine therapeutische Effekt einschließlich der Reduktion von prozeduralem Schmerz und Häufigkeit des Wundaufgabenwechsels einen klinischen Nutzen hat. Filsuvez war nach 15-monatiger Anwendung klinisch sicher und gut verträglich. Damit ist EASE als Studie eine bedeutsame globale Errungenschaft.

Was wäre die Gesamtperspektive ohne den Blick der Patienten, um die es hier geht? Um an der EASE-Studie teilnehmen zu können, sind Patienten im Rollstuhl mit ihren Angehörigen aus Neuseeland nach Australien geflogen. Patienten aus Mexiko, die sich keine nichtadhäsiven Wundaufgaben leisten konnten, mussten ihre Studienteilnahme in einem US-amerikanischen Zentrum vorzeitig beenden, weil sie die Grenze aufgrund der COVID-19-Pandemie nicht mehr passieren durften. In Deutschland, wie wir gerade gehört haben, haben auch pädiatrische Patienten lange Wege, unter anderem aus Berlin oder Lübeck, zu dem spezialisierten Zentrum in Freiburg auf sich genommen und Visiten absolviert, die aufgrund der An- und Abreise, des Wundaufgabenwechsels und der Fülle der Untersuchungen Tage gedauert haben.

Lassen Sie mich abschließend auf den von Frau Peper eingangs beschriebenen beispielhaften EB-Patienten in der EASE-Studie zurückkommen, einen 12-jährigen untergewichtigen Jungen mit rezessiv dystropher generalisiert schwerer EB. Wenn dieser Junge in der EASE-Studie Filsuvez erhalten hat, wird aus abstrakten und moderaten Effektgrößen ein realer, für den Patienten spürbarer Nutzen. Denn im Vergleich zum Kontrollgel war bis Tag 45 die Wahrscheinlichkeit des ersten kompletten Wundverschlusses 44 Prozent höher, heilte seine Zielwunde fast eine Woche schneller, war seine mittlere, von EB-Wunden betroffene Körperoberfläche eineinhalb Handflächen kleiner, war die Wundinfektionsrate um 79 Prozent

niedriger, war eine Wundinfektion, wenn sie auftrat, weniger schwerwiegend, gewann er durch die selteneren Wundauflagenwechsel etwa 6 Stunden pro Woche oder 24 Stunden im Monat Zeit für schönere Dinge. Diese signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Filsuvez gegenüber dem Kontrollgel rechtfertigen aus unserer Sicht einen geringen Zusatznutzen über den Orphan-Drug-Status hinaus. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Löwe, für diese Zusammenfassung! Herzlichen Dank an unsere beiden klinischen Expertinnen, Frau Professor Kiritsi und Frau Dr. Schauer! Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und Fragen beantwortet haben! Wir werden das, was heute hier diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einbeziehen. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 16:33 Uhr