

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

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

gültig bis: unbefristet

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

**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> |

### Morbidität

| Endpunkt   | Birkenrindenextrakt |   | Placebo        |   | Intervention<br>vs. Kontrolle<br>Relatives Risiko<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|--|---------------------|---|----------------|---|---|
|  | N <sup>a</sup>      | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis n (%) | N <sup>a</sup> | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis n (%) |   |
| <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;<br>2,05]; 0,041   |
| – der durch eine zweite<br>Beobachtung nach 7 Tagen<br>bestätigt wird              | 109                 | 19 (17,4)   | 114            | 10 (8,8)  | 2,03 [0,99;<br>4,18]; 0,048   |

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

|   |     |           |     |           |                          |
|---|-----|-----------|-----|-----------|--------------------------|
| – 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                       |
|---|---------------------|--|----------------|--|--|
|   | 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> |
| <b>Wundstatus: Veränderung der EB-Zielwundengröße (ergänzend dargestellt)</b>                                     |                     |  |                |  |  |
| Größe der EB-Zielwunde zu Baseline [cm <sup>2</sup> ]   | 109                 | 107 (98,2)<br>MW (SD):<br>16,7 (17,6)                      | 114            | 111 (97,4)<br>MW (SD):<br>17,4 (12,2)                      | -  |
| Prozentuale Veränderung der Zielwundengröße im Vergleich zu Baseline an Tag 60                                    | 109                 | 84 (77,1)<br>LS mean (SE):<br>-49,07 (8,70)                | 114            | 92 (80,7)<br>LS mean (SE):<br>-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)<br>MW (SD):<br>12,06 (9,97)                    | 114            | 113 (99,1)<br>MW (SD):<br>12,18 (12,22)                    | -  |

|   |     |  |     |  |                                    |
|---|-----|--|-----|--|------------------------------------|
| Veränderung der BSAP im Vergleich zu Baseline an Tag 90   | 109 | 86 (78,9)<br><i>LS mean (SE):</i><br>-3,41 (0,82)  | 114 | 85 (74,6)<br><i>LS mean (SE):</i><br>-2,13 (0,79)  | -1,28<br>[-2,87; 0,30];<br>0,111   |
| <b>Häufigkeit des Wundauflagenwechsels (ergänzend dargestellt)</b>                                  |     |  |     |  |                                    |
| Häufigkeit des Wundauflagenwechsels pro Woche zu Baseline   | 109 | 106 (97,2)<br><i>MW (SD):</i><br>4,81 (1,97)       | 114 | 112 (98,2)<br><i>MW (SD):</i><br>5,04 (1,96)       | -                                  |
| Veränderung in der Häufigkeit des Wundauflagenwechsels pro Woche im Vergleich zu Baseline an Tag 90 | 109 | 101 (92,7)<br><i>LS mean (SE):</i><br>-0,65 (0,21) | 114 | 105 (92,1)<br><i>LS mean (SE):</i><br>-0,03 (0,20) | -0,62<br>[-1,03; -0,22];<br>0,0027 |

| 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>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<br>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)<br><i>MW (SD): 4,6 (3,42)</i>                     | 48             | 48 (100)<br><i>MW (SD): 4,4 (3,13)</i>                     | -  |
| Veränderung an Tag 90 zu Baseline   | 52                  | 40 (76,9)<br><i>LS mean (SE): -0,75 (0,50)</i>             | 48             | 92 (80,7)<br><i>LS mean (SE): -1,12 (0,46)</i>             | 0,37 [-0,77; 1,51];<br>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>a</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> <p>f. Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, EB-Subtyp, Zielwundengrößenkategorie, Wundaufagentyp bis Tag 90, Baseline-Hämoglobin, Baseline-Albumin und Alter der Wunde als Kovariaten. p-Wert basiert auf Log-Rank-Test stratifiziert nach EB-Subtyp.</p> <p>g. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. %-Anteil bezogen auf die randomisierte Studienpopulation.</p> <p>h. Stratifizierte Analyse: ANCOVA mit Behandlungsgruppe und EB-Ausprägung und Zielwundengröße zu Baseline als feste Effekte und Baseline-Wert als Kovariate.</p> <p>i. Skala 0–10. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen größeren Schmerz.</p> <p>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.</p> <p>k. 2-seitiger Wilcoxon-Rangsummentest unter Verwendung der Van-Elteren-Erweiterung, stratifiziert nach EB-Subtyp und Zielwundengrößenkategorie zu Baseline.</p> <p>l. Skala 0–4. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen stärkeren Juckreiz.</p> |     |   |     |   |  |

- 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.