

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Filsuvez Gel (Filsuvez[®])

Amryt Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Proteine der dermoepidermalen Junktionszone.	7
Abbildung 2-2: Wirkung von Birken-Triterpenen auf die physiologische Entzündungsphase und Reepithelialisierung während der Wundheilung.	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
DEB	Dystrophe Epidermolysis bullosa
EB	Epidermolysis bullosa
EBS	Epidermolysis bullosa simplex
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
JEB	Junktionale Epidermolysis bullosa
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Trockenextrakt aus Rinde von <i>Betula pendula</i>/<i>Betula pubescens</i> (Trockenextrakt aus Birkenrinde, quantifiziert auf 84 – 95 mg Triterpene als Summe berechnet aus Betulin, Betulinsäure, Erythrodiol, Lupeol und Oleanolsäure)
Handelsname:	Filsuvez®
ATC-Code:	D03AX13
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18190857	EU/1/22/1652/002	1 g Gel enthält 100 mg raffinierten Trockenextrakt aus Rinde von <i>Betula pendula</i> Roth, <i>Betula pubescens</i> Ehrh. sowie Hybriden beider Arten (äquivalent zu 0,5 – 1,0 g Birkenrinde), quantifiziert auf 84 – 95 mg Triterpene als Summe berechnet aus Betulin, Betulinsäure, Erythrodiol, Lupeol und Oleanolsäure; Auszugsmittel: n-Heptan.	1 Tube mit 23,4 g Gel
Noch nicht vergeben ^a	Zulassungsnummer noch nicht vergeben ^a		30 Tuben mit 23,4 g Gel
^a : Die entsprechende Variation zur Anzeige der Packung à 30 Tuben ist derzeit anhängig; die PZN sowie die Zulassungsnummer wird nachgereicht, sobald diese zur Verfügung steht. PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Anwendungsgebiet

Filsuvez Gel (Handelsname: Filsuvez[®]) ist indiziert für Patienten ab dem Alter von 6 Monaten zur Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa (EB) [1].

Die EB umfasst eine Gruppe seltener, zum aktuellen Zeitpunkt unheilbarer Genodermatosen, die häufig bereits mit oder kurz nach der Geburt auftreten und durch eine chronische Fragilität der Haut und damit assoziierter rekurrenter Blasenbildung in Folge minimaler mechanischer Einwirkung gekennzeichnet sind [2-4]. Die resultierenden Wunden können aufgrund eines gestörten Wundheilungsprozesses über Wochen und Monate persistieren. Ursache der hereditären EB sind Mutationen in Genen, die zumeist Ankerproteine der dermoepidermalen Junktionszone kodieren [5; 6], wobei das Ausmaß der Blasenbildung der Haut in Abhängigkeit von der Lokalisation der defekten Proteine bzw. der Ausprägung der EB variieren kann [3; 7]. Filsuvez Gel ist zur Behandlung bei junktionaler (Blasenbildung innerhalb der Lamina lucida oder zentralen Basalmembranzzone) bzw. dystropher EB (Blasenbildung unterhalb der Lamina densa oder in der Dermis) zugelassen (siehe Abbildung 2-1).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die dystrophe EB (DEB) wird sowohl autosomal-rezessiv als auch autosomal-dominant vererbt und resultiert aus Mutationen des *COL7A1*-Gens [3; 6; 7]. In der Folge kommt es zu einer gestörten Synthese von Kollagen Typ VII (Abbildung 2-1), die mit dermalen Separation und einem gestörten Wundheilungsprozess einhergeht. Es konnte gezeigt werden, dass Kollagen Typ VII mit Laminin-332 an der dermoepidermalen Junctionszone interagiert und für die Reepithelialisierung von Wunden benötigt wird [8]. Ein Funktionsverlust oder vollständiges Fehlen des Proteins führt dagegen zu einer gestörten Funktion von Laminin-332 während der Wundheilung und folglich zu einer negativen Beeinflussung der Laminin-332/Integrin- $\alpha6\beta4$ -Signalachse, welche die Keratinozytenmigration steuert [8]. Außerdem unterstützt Kollagen Typ VII die Migration dermalen Fibroblasten und reguliert deren Zytokinproduktion im Granulationsgewebe [8].

Die junctionale EB (JEB) wird autosomal-rezessiv vererbt; die häufigsten Formen der JEB resultieren aus Mutationen in den Genen für Laminin-332 und Integrin- $\alpha6\beta4$ (*LAMA3*, *LAMB3* und *LAMC2* bzw. *ITGB4* und *ITGA6*; Abbildung 2-1, [7]). Auch Mutationen im Kollagen Typ XVII Gen (*COL17A1*) können der JEB zugrunde liegen [7].

Sowohl bei DEB als auch bei JEB liegt ein ähnlicher Pathomechanismus vor, sodass es bei EB-Patienten innerhalb des Anwendungsgebietes gleichsam zu einer verzögerten Wundheilung kommt. Der Krankheitsverlauf beider EB-Ausprägungen ist durch wiederkehrende und persistierende oberflächliche Wunden sowie Narbenbildung infolge der gestörten Wundheilung gekennzeichnet [4; 8].

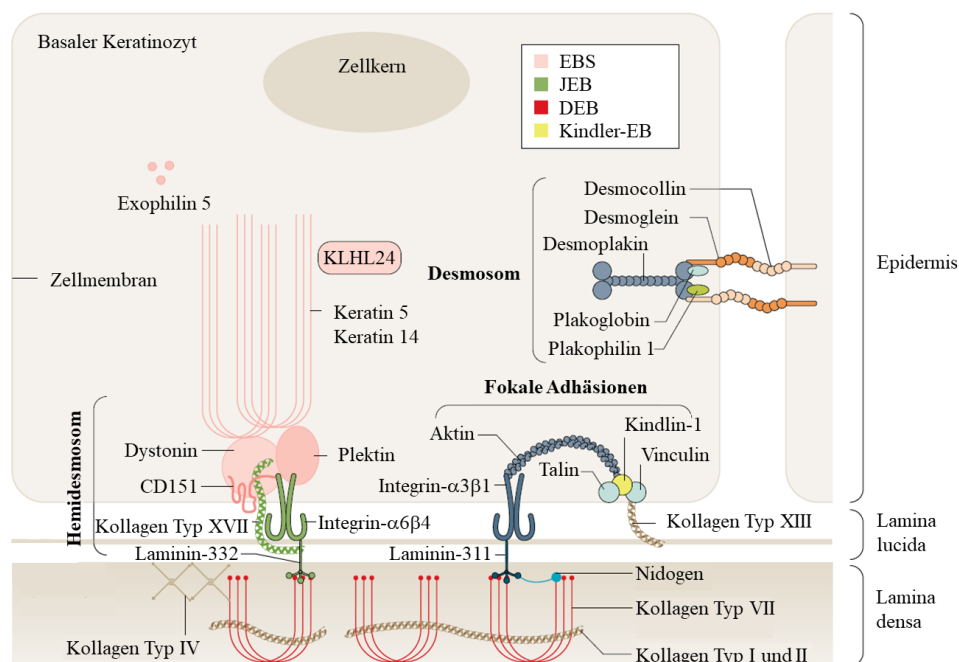


Abbildung 2-1: Proteine der dermoepidermalen Junctionszone.

Bei der JEB bzw. DEB kommt es zu Mutationen in den Genen für Laminin-332, Integrin- $\alpha6\beta4$ oder Kollagen Typ XVII (JEB) bzw. Kollagen Typ VII (DEB) und in der Folge zu einer verzögerten Wundheilung. Nicht vom Anwendungsgebiet umfasst sind EBS und Kindler-EB. DEB: Dystrophe EB; EB: Epidermolysis bullosa; EBS: EB simplex; JEB: Junctionale EB. Modifiziert nach [4].

Zu bewertendes Arzneimittel

Filsuvez Gel ist ein steriles Gel zur lokalen topischen Behandlung von oberflächlichen EB-Wunden, welches sich aus einem raffinierten Trockenextrakt aus Rinde von *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh. (10 % [m/m]) sowie Hybriden beider Arten und raffiniertem Sonnenblumenöl (90 % [m/m]) zusammensetzt. Der Birkenrinden-Trockenextrakt enthält die Birken-Triterpene Betulin, Betulinsäure, Erythrodiol, Lupeol und Oleanolsäure (als Summe quantifiziert auf 84 – 95 mg Triterpene pro 100 mg Trockenextrakt) [1].

Wirkmechanismus

Birken-Triterpene beschleunigen den Wundverschluss aufgrund ihrer Wirkung auf die physiologische Entzündungsphase und Reepithelialisierung während der Wundheilung [1].

Der Einfluss von Birken-Triterpenen auf verschiedene Phasen der Wundheilung wurde in einer Reihe von *in vitro* und *ex vivo* Studien untersucht. Zellkultur-Assays mit menschlichen primären Keratinozyten und Fibroblasten und *ex vivo* Studien an einem Schweineohrmodell konnten zeigen, dass Birken-Triterpene sowohl Entzündungsmediatoren beeinflussen, die mit der Entzündungsphase des Wundheilungsprozesses assoziiert sind, als auch intrazelluläre Wirkkaskaden aktivieren, die im Zusammenhang mit der Differenzierung und Migration von Keratinozyten stehen [9; 10]. Die Ergebnisse von Wardecki *et al.* (2016) weisen zudem darauf hin, dass Birken-Triterpene sowohl die Migration von Keratinozyten als auch von Fibroblasten fördern [11]. Somit ist anzunehmen, dass Filsuvez Gel durch die Modulierung der Entzündungsphase der Wundheilung und die Förderung der Migration und Differenzierung von Keratinozyten, unabhängig von den genetischen Veränderungen der EB (d. h. dem Defekt Ankerprotein-bildender Gene), die Reepithelialisierung von Wunden beschleunigt und so den o. g. pathologischen Mechanismen einer verzögerten Wundheilung nachgelagert entgegenwirkt (Abbildung 2-2).

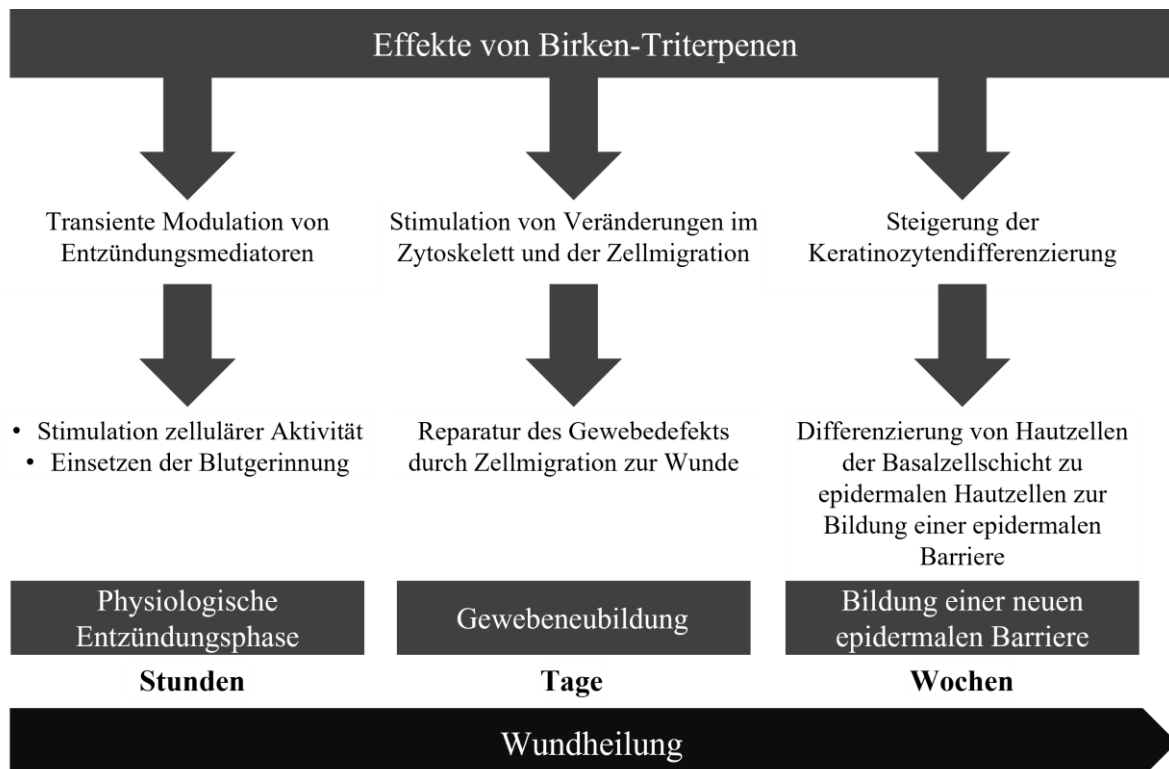


Abbildung 2-2: Wirkung von Birken-Triterpenen auf die physiologische Entzündungsphase und Reepithelialisierung während der Wundheilung. Modifiziert nach [12].

Durch den Wirkmechanismus von Filsuvez Gel sind gleichermaßen positive Behandlungseffekte für verschiedene Ausprägungen der EB zu erwarten. Auch der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) hielt es für akzeptabel, sowohl Patienten mit JEB als auch DEB in die Indikation einzubeziehen, da eine nachgewiesene Wirkung in der gesamten Studienpopulation auftrat und Filsuvez Gel einen unspezifischen Wirkmechanismus hat, der nicht auf bestimmte EB-Ausprägungen abzielt [13]. Dies unterscheidet Filsuvez Gel von potenziellen Gentherapien, welche *per definitionem* auf die Reparatur der mangelhaften Kodierung des dysfunktionalen Proteins ausgerichtet sind und somit für jeden spezifischen Genotyp individuell entwickelt werden müssen.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa bei Patienten ab 6 Monaten.	ja	21.06.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Fachinformation von Filsuvez Gel zugrunde [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	---

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Der anatomisch-therapeutisch-chemische (ATC) Code des Arzneimittels stammt aus der aktuellen Fachinformation von Filsuvez Gel. Die Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels und zur Erkrankung stammen aus der Fachinformation von Filsuvez Gel sowie aus mittels einer ergänzenden, nicht-systematischen Handsuche identifizierten Quellen. Den Angaben in Tabelle 2-3 liegt die Fachinformation von Filsuvez Gel zugrunde.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amryt Pharmaceuticals DAC. Fachinformation Filsuvez® - Stand: Juni 2022.
2. Laimer, M., Proding, C. & Bauer, J. W. 2015. Hereditary epidermolysis bullosa. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*, 13, 1125-33.
3. Fine, J. D. 2010. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet journal of rare diseases*, 5, 12.
4. 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. *Nature reviews. Disease primers*, 6, 78.
5. Bruckner-Tuderman, L. & Has, C. 2012. Molecular heterogeneity of blistering disorders: the paradigm of epidermolysis bullosa. *The Journal of investigative dermatology*, 132, E2-5.
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. 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.
8. 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. *Pediatric dermatology*, 32, 41-52.
9. Ebeling, S., Naumann, K., Pollok, S., Wardecki, T., Vidal, Y. S. S., Nascimento, J. M., Boerries, M., Schmidt, G., Brandner, J. M. & Merfort, I. 2014. From a traditional medicinal plant to a rational drug: understanding the clinically proven wound healing efficacy of birch bark extract. *PloS one*, 9, e86147.
 10. Woelfle, U., Laszczyk, M. N., Kraus, M., Leuner, K., Kersten, A., Simon-Haarhaus, B., Scheffler, A., Martin, S. F., Müller, W. E., Nashan, D. & Schempp, C. M. 2010. Triterpenes promote keratinocyte differentiation in vitro, ex vivo and in vivo: a role for the transient receptor potential canonical (subtype) 6. *The Journal of investigative dermatology*, 130, 113-23.
 11. Wardecki, T., Werner, P., Thomas, M., Templin, M. F., Schmidt, G., Brandner, J. M. & Merfort, I. 2016. Influence of Birch Bark Triterpenes on Keratinocytes and Fibroblasts from Diabetic and Nondiabetic Donors. *Journal of natural products*, 79, 1112-23.
 12. 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.
 13. European Medicines Agency (EMA) 2022. European Public Assessment Report Filsuvez®.