

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Filsuvez Gel (Filsuvez[®])

Amryt Pharma GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik	23
4.2.1 Fragestellung	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	26
4.2.3 Informationsbeschaffung	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	32
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	33
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	58
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	220
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	230
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	230
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	230
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	232
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	232
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	232
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	232
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	233
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	233
4.6 Referenzliste.....	234
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	239
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	243
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	245
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	246
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	255
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	280
Anhang 4-G : Vollständige statistische Analysen	327

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie EASE	16
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien	26
Tabelle 4-3: Studie EASE – Patientencharakteristika zu Baseline	35
Tabelle 4-4: Studie EASE – Krankheitscharakteristika zu Baseline.....	35
Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie EASE.....	36
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-13: Patienten-Charakteristika zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-14: Krankheitscharakteristika zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunktes „Todesfälle“	83
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunktes „Wundverschluss“	85
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Wundverschluss“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (45 Tage, klinische Beurteilung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (45 Tage, Patientenbeurteilung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (45 Tage, verblindete Bewertung von Wundfotografien)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (90 Tage, klinische Beurteilung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde (Tag 90, klinische Beurteilung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunktes „Wundstatus“	92
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Wundstatus“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Zielwundenstatus – geschlossen oder verbessert gegenüber Baseline (pro Visite, Patientenbeurteilung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Prozentuale Veränderung der Zielwundengröße (pro Visite, verblindete Bewertung von Wundfotografien)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunktes „Wundinfektionen“	98
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Wundinfektionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Anzahl der Infektionen der Zielwunde (Tag 90)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einer Infektion der Zielwunde gemäß Schweregrad (Tag 90)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunktes „Häufigkeit des Wundauflagenwechsels“	102
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Häufigkeit des Wundauflagenwechsels“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Häufigkeit des Wundauflagenwechsels“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunktes „BSAP“	107
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „BSAP“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „BSAP (Gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „BSAP Kopf & Hals“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-41: Ergebnisse für „BSAP Oberarme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-42: Ergebnisse für „BSAP Unterarme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „BSAP Hände“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-44: Ergebnisse für „BSAP Rumpf (anterior)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-45: Ergebnisse für „BSAP Rumpf (posterior)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-46: Ergebnisse für „BSAP Oberschenkel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „BSAP Unterschenkel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-48: Ergebnisse für „BSAP Füße“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunktes „EB-Aktivität“	129
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „EB-Aktivität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-51: Ergebnisse für „EBDASI – Skin Activity Score (EB-Aktivität)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Ohren (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Gesicht (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Hals (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Brust (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Abdomen (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Rücken (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Arme (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Hände (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Beine (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	148
Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Füße (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunktes „Juckreiz“	153
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Juckreiz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Itch Man Scale (pro Visite)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Domäne: Häufigkeit (pro Visite, Leuven Itch Scale)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	157
Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Dauer (pro Visite, Leuven Itch Scale)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Stärke (pro Visite, Leuven Itch Scale)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	162
Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Symptomkonsequenzen (pro Visite, Leuven Itch Scale)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Symptombelastung (pro Visite, Leuven Itch Scale)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Symptomlokalisierung (pro Visite, Leuven Itch Scale)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunktes „Schmerz“	172
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Schmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Prozeduraler Schmerz – Veränderung zu Baseline (pro Visite, Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Prozeduraler Schmerz – Veränderung zu Baseline (pro Visite, FLACC Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177
Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Hintergrundschmerz – Veränderung zu Baseline (Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Hintergrundschmerz – Veränderung zu Baseline (FLACC Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunktes „Schlafbeeinträchtigung“	186
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Schlafbeeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Veränderung der Schlafbeeinträchtigung gegenüber Baseline pro Visite“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	187
Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunktes „Patientenzufriedenheit“	190
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Patientenzufriedenheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Tabelle 4-82: Ergebnisse für „TSQM-Responder für Item 1 (> 4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-83: Ergebnisse für „TSQM-Responder für Item 1 (≥ 4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	192
Tabelle 4-84: Ergebnisse für „TSQM-Responder für Item 1 (< 4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „TSQM-Responder für Item 2 (> 4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	193
Tabelle 4-86: Ergebnisse für „TSQM-Responder für Item 2 (\geq 4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-87: Ergebnisse für „TSQM-Responder für Item 2 (< 4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	194
Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunktes „Fehltag von Schule oder Arbeit“	195
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Fehltag von Schule oder Arbeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Veränderung der Anzahl wegen EB verpasster Schul- oder Arbeitstage gegenüber Baseline pro Visite“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunktes „UE“	199
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	201
Tabelle 4-95: Operationalisierung des Endpunktes „Therapieabbruch aufgrund von UE“ ...	203
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Therapieabbruch aufgrund von UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	204
Tabelle 4-98: Operationalisierung des Endpunktes „SUE“	205
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „SUE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	206
Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-101: Operationalisierung des Endpunktes „UE aus der SMQ-Analyse“	207
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „UE aus der SMQ-Analyse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	208
Tabelle 4-103: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE aus der SMQ-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209
Tabelle 4-104: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE aus der SMQ-Analyse gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE „Überempfindlichkeit“ aus der SMQ-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210

Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE „Überempfindlichkeit“ aus der SMQ-Analyse gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem UE „Bösartige Tumore der Haut“ aus der SMQ-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-108: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE „Bösartige Tumore der Haut“ aus der SMQ-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem UE „Blutung“ aus der SMQ-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	213
Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE „Blutung“ aus der SMQ-Analyse gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	214
Tabelle 4-111: Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem UE „Anämie“ aus der SMQ-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-112: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE „Anämie“ aus der SMQ-Analyse gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Tabelle 4-113: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	218
Tabelle 4-114: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	218
Tabelle 4-115: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	221
Tabelle 4-116: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	221
Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	222
Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	222
Tabelle 4-119: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	222
Tabelle 4-120: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	224
Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	225
Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	225
Tabelle 4-123: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	226
Tabelle 4-124: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	228
Tabelle 4-125: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	228
Tabelle 4-126: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	232
Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EASE	256

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie EASE.	75
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde (Tag 90, klinische Beurteilung).....	91
Abbildung 4-4: Prozentuale Veränderung der Zielwundengröße (pro Visite, verblindete Bewertung von Wundfotografien) Mittelwertveränderungsplot.....	97
Abbildung 4-5: Häufigkeit des Wundauflagenwechsels pro Woche Mittelwertveränderungsplot	106
Abbildung 4-6: BSAP (Gesamt) Mittelwertveränderungsplot.....	110
Abbildung 4-7: BSAP Kopf & Hals Mittelwertveränderungsplot.....	112
Abbildung 4-8: BSAP Oberarme Mittelwertveränderungsplot.....	114
Abbildung 4-9: BSAP Unterarme Mittelwertveränderungsplot.....	116
Abbildung 4-10: BSAP Hände Mittelwertveränderungsplot	118
Abbildung 4-11: BSAP Rumpf (anterior) Mittelwertveränderungsplot	120
Abbildung 4-12: BSAP Rumpf (posterior) Mittelwertveränderungsplot.....	122
Abbildung 4-13: BSAP Oberschenkel Mittelwertveränderungsplot.....	124
Abbildung 4-14: BSAP Unterschenkel Mittelwertveränderungsplot.....	126
Abbildung 4-15: BSAP Füße Mittelwertveränderungsplot.....	128
Abbildung 4-16: EBDASI – Skin Activity Score (EB-Aktivität) Mittelwertveränderungsplot	132
Abbildung 4-17: Ohren (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot.....	134
Abbildung 4-18: Gesicht (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot	136
Abbildung 4-19: Hals (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot	138
Abbildung 4-20: Brust (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot.....	140
Abbildung 4-21: Abdomen (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot.....	142
Abbildung 4-22: Rücken (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot	144
Abbildung 4-23: Rücken (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot	146
Abbildung 4-24: Hände (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot	148
Abbildung 4-25: Beine (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot	150
Abbildung 4-26: Füße (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot.....	152
Abbildung 4-27: Itch Man Scale (pro Visite) Mittelwertveränderungsplot.....	157
Abbildung 4-28: Domäne: Häufigkeit (pro Visite, Leuven Itch Scale) Mittelwertveränderungsplot	159
Abbildung 4-29: Dauer (pro Visite, Leuven Itch Scale) Mittelwertveränderungsplot	162

Abbildung 4-30: Stärke (pro Visite, Leuven Itch Scale) Mittelwertveränderungsplot	164
Abbildung 4-31: Symptomkonsequenzen (pro Visite, Leuven Itch Scale) Mittelwertveränderungsplot	166
Abbildung 4-32: Symptombelastung (pro Visite, Leuven Itch Scale) Mittelwertveränderungsplot	169
Abbildung 4-33: Symptomlokalisierung (pro Visite, Leuven Itch Scale) Mittelwertveränderungsplot	171
Abbildung 4-34: Prozeduraler Schmerz – Veränderung zu Baseline (pro Visite, Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale) Mittelwertveränderungsplot	176
Abbildung 4-35: Prozeduraler Schmerz – Veränderung zu Baseline (pro Visite, FLACC Score) Mittelwertveränderungsplot	179
Abbildung 4-36: Hintergrundschmerz – Veränderung zu Baseline (Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale) Mittelwertveränderungsplot	182
Abbildung 4-37: Hintergrundschmerz – Veränderung zu Baseline (FLACC Score) Mittelwertveränderungsplot	185
Abbildung 4-38: Veränderung der Schlafbeeinträchtigung gegenüber Baseline pro Visite Mittelwertveränderungsplot	189
Abbildung 4-39: Veränderung der Anzahl wegen EB verpasster Schul- oder Arbeitstage gegenüber Baseline pro Visite Mittelwertveränderungsplot	198
Abbildung 4-40: Patienten-Flow-Chart der Studie EASE.	279

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Event of Special Interest
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
ARR	Absolute Risikoreduktion
BMI	Body-Mass-Index
BSAP	Body Surface Area Percentage (prozentualer Anteil der Körperoberfläche)
CAS	Completer Analysis Set
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CHW	Cui, Hung, Wang
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDEB	Dominante dystrophe Epidermolysis bullosa
DEB	Dystrophe Epidermolysis bullosa
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EASE	Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa
EB	Epidermolysis bullosa
EBDASI	Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index
EBS	Epidermolysis bullosa simplex
eCRF	elektronisches Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5D
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
FLACC	Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Pain Rating Score
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ICC	Intraklassenkorrelationskoeffizient
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee (unabhängiges Datenüberwachungskomitee)
IFM	Immunfluoreszenz-Antigen-Mapping
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
iscorEB	Instrument for Scoring Clinical Outcome of Research for Epidermolysis Bullosa
ITT	Intention-to-Treat
JEB	Junktionale Epidermolysis bullosa
KEB	Kindler-Epidermolysis bullosa
KI	Konfidenzintervall
LLT	Lowest Level Terms
LS	Least Squares (kleinste Quadrate)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten

Abkürzung	Bedeutung
n	Anzahl der Patienten in der Analyse
NA	Not Applicable (nicht zutreffend)
NaN	Not a Number (keine Zahl)
NCT	National Clinical Trial
OR	Odds Ratio
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PPS	Per-Protocol Set
PT	Preferred Terms
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RDEB	Rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TE	Triterpen-Extrakt
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

Abkürzung	Bedeutung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Filsuvez Gel (Handelsname: Filsuvez®) ist seit dem 21.06.2022 zur Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa (EB) bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten zugelassen [1].

Am 23.02.2011 wurde eine Orphan Drug Designation (EU/3/10/845) für Birkenrindenextrakt (Arzneimittlextrakt-Verhältnis 0,1 – 0,2:1, Extraktionsmittel n-Heptan) zur Behandlung von EB durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) ausgewiesen [2]. Am 26.04.2022 wurde die Aufrechterhaltung dieses Status im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [3]. Gemäß § 35a Abs 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Filsuvez Gel durch die Zulassung und die Einordnung als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden damit als belegt [4]. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen.

Das Dossier dient der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Filsuvez Gel bei Patienten mit dystropher EB (DEB) und junktionaler EB (JEB) ab einem Alter von 6 Monaten. Die Bewertung wird anhand der Phase 3-Zulassungsstudie „Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa“ (EASE), die gegenüber Kontrollgel durchgeführt wurde, vorgenommen.

Datenquellen

Die dargestellte Evidenz für die Quantifizierung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Filsuvez Gel bei Patienten mit DEB und JEB beruht auf der Zulassungsstudie EASE. Dabei handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Parallelgruppenstudie, welche sich im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche in Studienregistern identifizieren ließ.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Identifikation der für das Dossier relevanten Studien orientieren sich an der Zulassung von Filsuvez Gel und sind in Tabelle 4-2 aufgeführt. Alle Studien, welche die Einschlusskriterien erfüllten und auf die kein Ausschlusskriterium zutraf, wurden als relevant betrachtet.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studien- und auf Endpunktebene entsprechend der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der VerFO des G-BA beschrieben [4; 5]. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch in Anhang 4-F bewertet.

Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der VerFO des G-BA entspricht die randomisierte kontrollierte Studie EASE der Evidenzstufe Ib. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für die Studie als niedrig eingestuft. Sie ist somit für eine valide und robuste Beurteilung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel geeignet.

Die eingeschlossene randomisierte kontrollierte Studie EASE wurde anhand der Kriterien des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (2010) methodisch in Anhang 4-E charakterisiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Eine zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie EASE zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Filsuvez Gel gegenüber Kontrollgel bei Patienten mit DEB und JEB ist nachfolgend in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der patientenrelevanten Ergebnisse der Studie EASE

EASE Dimension Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Mortalität ¹: Kontrollgel (N = 113) vs. Filsuvez Gel (N = 108)		
Todesfälle	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> HR: NA [NA; NA] p = NA	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität, Wundverschluss: Kontrollgel (N = 113) vs. Filsuvez Gel (N = 108)		
Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (d45, klinische Beurteilung)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 1,44 [1,013; 2,051] p = 0,0422	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Zusatznutzen Ausmaß: gering
Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (d90, klinische Beurteilung)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 1,14 [0,863; 1,497] p = 0,3634	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde (d90, klinische Beurteilung)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> HR: 1,20 [0,812; 1,766] p = 0,3616	Zusatznutzen nicht belegt
Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (d45, Patientenbeurteilung)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 1,45 [1,046; 2,019] p = 0,0259	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Zusatznutzen Ausmaß: gering

EASE		
Dimension	Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes des
Endpunkt	p-Wert	Zusatznutzens
Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (d45, verblindete Bewertung von Wundfotografien)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 1,46 [1,033; 2,077] p = 0,0323	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Zusatznutzen Ausmaß: gering
Morbidität, Wundstatus: Kontrollgel (N = 113) vs. Filsuvez Gel (N = 108)		
Zielwundenstatus – geschlossen oder verbessert gegenüber Baseline (d90, Patientenbeurteilung)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 1,05 [0,796; 1,384] p = 0,7316	Zusatznutzen nicht belegt
Prozentuale Veränderung der Zielwundengröße (d90, verblindete Bewertung von Wundfotografien)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> Hedges` g: -0,06 [-0,380; 0,251] p = 0,6887	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität, Wundinfektionen: Kontrollgel (N = 113) vs. Filsuvez Gel (N = 108)		
Anzahl der Infektionen der Zielwunde (d90) ²	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 0,23 [0,026; 1,969] p = 0,1787	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit mindestens einer milden Infektion der Zielwunde (d90)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: NA [NA; NA] NA	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit mindestens einer moderaten Infektion der Zielwunde (d90)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: NA [NA; NA] NA	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der Patienten mit mindestens einer schweren Infektion der Zielwunde (d90)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: NA [NA; NA] NA	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität, Häufigkeit des Wundauflagenwechsels: Kontrollgel (N = 113) vs. Filsuvez Gel (N = 108)		
Häufigkeit des Wundauflagenwechsels pro Woche gegenüber Baseline (d90)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> Hedges` g: -0,35 [-0,621; -0,070] p = 0,0139	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität, BSAP (gesamt): Kontrollgel (N = 113) vs. Filsuvez Gel (N = 108)		
BSAP (gesamt) Veränderung gegenüber Baseline (d90) ³	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> Hedges` g: -0,23 [-0,532; 0,073] p = 0,1377	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität, EB-Aktivität: Kontrollgel (N = 113) vs. Filsuvez Gel (N = 108)		
EB-Aktivität Veränderung zu Baseline EBDASI (d90) ⁴	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> Hedges` g: -0,08 [-0,387; 0,220] p = 0,5881	Zusatznutzen nicht belegt

EASE	Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Dimension	p-Wert	
Endpunkt		
Morbidität, Juckreiz: Kontrollgel (N = 113) vs. Filsuvez Gel (N = 108)		
Itch Man Scale (d90)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> Hedges` g: 0,41 [-0,034; 0,848] p = 0,0702	Zusatznutzen nicht belegt
Leuven Itch Scale; Domäne: Häufigkeit (d90)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> Hedges` g: 0,12 [-0,335; 0,566] p = 0,6153	Zusatznutzen nicht belegt
Leuven Itch Scale; Domäne: Dauer (d90)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> Hedges` g: -0,05 [-0,519; 0,418] p = 0,8334	Zusatznutzen nicht belegt
Leuven Itch Scale; Domäne: Stärke (d90)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> Hedges` g: 0,21 [-0,260; 0,680] p = 0,3821	Zusatznutzen nicht belegt
Leuven Itch Scale; Domäne: Symptomkonsequenzen (d90)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> Hedges` g: -0,05 [-0,519; 0,419] p = 0,8347	Zusatznutzen nicht belegt
Leuven Itch Scale; Domäne: Symptombelastung (d90)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> Hedges` g: -0,01 [-0,482; 0,462] p = 0,9675	Zusatznutzen nicht belegt
Leuven Itch Scale; Domäne: Symptomlokalisierung (d90)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> Hedges` g: -0,15 [-0,620; 0,325] p = 0,5409	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität, Schmerz: Kontrollgel (N = 113) vs. Filsuvez Gel (N = 108)		
Prozeduraler Schmerz – Veränderung zu Baseline Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale (d90)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> Hedges` g: -0,37 [-0,694; -0,054] p = 0,0219	Zusatznutzen nicht belegt
Prozeduraler Schmerz – Veränderung zu Baseline FLACC Score (d90)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> Hedges` g: -0,48 [-1,596; 0,630] p = 0,3951	Zusatznutzen nicht belegt
Hintergrundschmerz – Veränderung zu Baseline Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale (d90)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> Hedges` g: 0,05 [-0,268; 0,359] p = 0,7764	Zusatznutzen nicht belegt
Hintergrundschmerz – Veränderung zu Baseline FLACC Score (d90)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> Hedges` g: -0,25 [-1,347; 0,846] p = 0,6544	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität, Schlafbeeinträchtigung: Kontrollgel (N = 113) vs. Filsuvez Gel (N = 108)		
Veränderung der Schlafbeeinträchtigung gegenüber Baseline (d90)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> Hedges` g: 0,08 [-0,366; 0,534] p = 0,7149	Zusatznutzen nicht belegt

EASE	Effektschätzer [95 %-KI]	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Dimension	p-Wert	
Endpunkt		
Morbidität, Patientenzufriedenheit: Kontrollgel (N = 113) vs. Filsuvez Gel (N = 108)		
TSQM-Responder für Item 1 (> 4)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 0,97 [0,750; 1,263] p = 0,8403	Zusatznutzen nicht belegt
TSQM-Responder für Item 1 (≥ 4)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 1,00 [0,899; 1,123] p = 0,9316	Zusatznutzen nicht belegt
TSQM-Responder für Item 1 (< 4)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 1,03 [0,547; 1,932] p = 0,9318	Zusatznutzen nicht belegt
TSQM-Responder für Item 2 (> 4)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 0,81 [0,600; 1,088] p = 0,1602	Zusatznutzen nicht belegt
TSQM-Responder für Item 2 (≥ 4)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 1,01 [0,875; 1,162] p = 0,9075	Zusatznutzen nicht belegt
TSQM-Responder für Item 2 (< 4)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 1,44 [0,810; 2,577] p = 0,2131	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität, Fehltage von Schule oder Arbeit: Kontrollgel (N = 113) vs. Filsuvez Gel (N = 108)		
Veränderung der Anzahl wegen EB verpasster Schul- oder Arbeitstage gegenüber Baseline (d90)	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> Hedges' g 0,18 [-0,218; 0,568] p = 0,3824	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit: Kontrollgel (N = 113) vs. Filsuvez Gel (N = 108)		
Patienten mit mindestens einem UE	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 1,02 [0,895; 1,154] p = 0,8065	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit mindestens einem milden UE	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 1,16 [0,956; 1,396] p = 0,1349	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit mindestens einem moderaten UE	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 0,79 [0,565; 1,096] p = 0,1568	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit mindestens einem schweren UE	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 2,40 [0,984; 5,872] p = 0,0543	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit mindestens einem lebensbedrohlichen UE	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: NA [NA; NA] NA	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit mindestens einem SUE	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 1,24 [0,430; 3,573] p = 0,6909	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit mindestens einem UE aus der SMQ-Analyse ⁵	<i>Filsuvez Gel vs. Kontrollgel</i> RR: 1,17 [0,683; 2,005] p = 0,5683	Zusatznutzen nicht belegt

EASE Dimension Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<p>¹: Die Auswertung erfolgt auf Basis der Safety Population (Safety Analysis Set) der Studie EASE. ²: Die Ergebnisse für Wundinfektionen gemäß Schweregrad finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.4. ³: Die Ergebnisse der einzelnen Domänen des BSAP finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.6. ⁴: Die Ergebnisse der einzelnen Domänen des EBDASI finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.7. ⁵: Die Ergebnisse für UE aus der SMQ-Analyse gemäß Schweregrad finden sich in 4.3.1.3.1.16. BSAP: Body Surface Area Percentage (prozentualer Anteil der Körperoberfläche); EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; EBDASI: Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index; FLACC: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Pain Rating Score; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: Not Applicable (nicht zutreffend); RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Ergebnisse der Studie EASE (Tabelle 4-1) beschrieben.

Patienten unter Filsuvez Gel-Therapie zeigten statistisch signifikant häufiger einen ersten vollständigen Wundverschluss innerhalb von 45 Tagen. Dies war unabhängig von der verwendeten Auswertungsart (klinische Beurteilung, Patientenbeurteilung sowie verblindete Bewertung von Wundfotografien). Ein fortschreitender Verschluss bzw. eine Verkleinerung der oberflächlichen EB-Wunde stellt einen unmittelbaren und eindeutigen Vorteil für EB-Patienten dar, da die Krankheitsbelastung der EB aufgrund der beschleunigten Wundheilung über die Zeit abnimmt. Es besteht ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Außerdem litten Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren nach Filsuvez Gel-Behandlung unter statistisch signifikant geringeren prozeduralen Schmerzen verglichen zu mit Kontrollgel behandelten Patienten (gemäß Wong-Baker FACES[®] Pain Rating Scale). Oberflächliche Wunden sind mit Schmerzen assoziiert, da sich im Wundbett sensorische Nervenendigungen befinden. Insbesondere der Wechsel der Wundauflagen stellt eine große Belastung für die Patienten dar. So entsteht der prozedurale Schmerz in Folge des Wundauflagenwechsels durch Entfernen und Erneuern der Wundauflagen und die Reinigung offener Wunden. Der psychologische Einfluss des hiermit assoziierten Schmerzes ist substanziell und schließt Erwartungsangst ein, die traumatisch für die Patienten (bei denen es sich meist um Kinder handelt) und deren Eltern oder pflegende Angehörige sein kann. Eine Heilung der oberflächlichen EB-Wunden geht somit mit weniger Schmerzen einher und ist besonders relevant für Kinder, die unter JEB und DEB leiden. Weniger prozedurale Schmerzen verringern die Belastung durch die Erkrankung und verbessern die Lebensqualität der Patienten.

Die Untersuchung der Häufigkeit des Wundauflagenwechsels zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Filsuvez Gel gegenüber Kontrollgel in Bezug auf eine Reduktion der Anzahl der Wundauflagenwechsel. Die Verringerung der Anzahl der Wundauflagenwechsel nach Behandlung mit Filsuvez Gel aus der doppelblinden Studienphase setzte sich auch in der Open-Label-Phase der EASE Studie fort (Daten siehe Anhang 4-G). Dies ist konsistent mit der Beobachtung eines reduzierten prozeduralen Schmerzes nach Filsuvez Gel-Behandlung bei

Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren, da eine Reduktion der Häufigkeit des Wundauflagenwechsels auch zu einem geringeren Schmerz durch Reinigung der Wunden und Wechsel der Wundauflage führt. Zudem wird die auf die Wundpflege verwendete Zeit reduziert, wodurch die Lebensqualität der Patienten und pflegenden Angehörigen positiv beeinflusst wird.

Die Lebensqualität der Patienten wird auch durch eine Abnahme des Juckreizes gegenüber Baseline in der Studie verbessert (kein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Kontrollgel). Juckreiz stellt ein für Patienten sehr belastendes Symptom dar. So führt Juckreiz nicht nur dazu, dass Patienten schlechter schlafen können, sondern durch Kratzen der Haut wird das Auftreten neuer Wunden verursacht. Eine Reduktion des Juckreizes verbessert somit in der Zusammenschau mit einem verringerten Schmerz das Wohlbefinden der Patienten.

Mit Filsuvez Gel-behandelte Wunden wiesen außerdem weniger und weniger schwerwiegende Wundinfektionen der Zielwunde auf als mit Kontrollgel behandelte Wunden (numerischer Vorteil, nicht statistisch signifikant). Wundinfektionen sind besonders gefährlich, da sich bei wiederkehrenden oder chronischen Wundinfektionen Resistenzen der Erreger gegenüber Standard-Antibiotika entwickeln können. Dies erschwert die Behandlung und kann zu Sepsis führen. Außerdem beeinflussen Infektionen die Wundheilung negativ, und es entwickelt sich eine Art Teufelskreis aus schlecht abheilenden Wunden, die wiederum anfälliger für erneute Infektionen sind.

Ein weiteres hervorzuhebendes Ergebnis ist die Reduktion der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche (Body Surface Area Percentage, BSAP) durch Filsuvez Gel im Verlauf der Studie gegenüber Baseline (numerischer Vorteil, nicht statistisch signifikant). Die Verbesserung, bezogen auf eine Reduzierung der Gesamtwundbelastung während der doppelblinden Studienphase, setzte sich auch in der Open-Label-Phase der EASE Studie fort (Daten siehe Anhang 4-G). Es handelt sich somit bei der Reduktion der betroffenen Körperoberfläche um einen anhaltenden Effekt, obwohl es sich bei EB um eine progressive Erkrankung handelt.

Eine verringerte von Wunden betroffene Körperoberfläche bedingt auch weniger Schmerzen und Juckreiz sowie ein geringeres Risiko, Wundinfektionen zu entwickeln, und verbessert somit das Wohlbefinden von EB-Patienten.

Hinsichtlich der Sicherheit von Filsuvez Gel konnten keine relevanten oder statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Kontrollgel beobachtet werden. Dies deckt sich auch mit der Beurteilung der EMA, welche das Sicherheitsprofil von Filsuvez Gel abschließend als akzeptabel eingestuft hat.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Epidermolysis bullosa umfasst eine Gruppe klinisch heterogener Genodermatosen, die zu einer erhöhten mukokutanen Fragilität und Blasenbildung in Folge minimaler mechanischer Einwirkung führen. Nach der Eröffnung der jeweiligen Blasen leiden JEB- und DEB-Patienten über lange Zeiträume unter Wunden (zunächst oberflächliche Wunden, die jedoch im Falle einer Chronifizierung und/oder Infektion tiefer gelegene Gewebsschichten involvieren können), die mit Schmerzen und Juckreiz verbunden sind. Oft versuchen EB-Patienten das Auftreten neuer Wunden möglichst gering zu halten. Dies ist jedoch besonders schwierig für kleine Kinder, da schon eine geringfügige mechanische Einwirkung zur Entstehung von oberflächlichen Wunden führt. Die Wundversorgung ist nicht nur zeitintensiv, sondern auch schmerzhaft. Insbesondere der regelmäßige Wechsel der Wundauflagen führt zu großen Schmerzen bei den Patienten. Die Beeinträchtigung der Schutzbarriere der Haut führt außerdem zu einem erhöhten Infektionsrisiko. Die von EB-Patienten wahrgenommene Schwere der Erkrankung ergibt sich nicht nur aus der Gesamtwundbelastung mit Symptomen wie Schmerz und Juckreiz, sondern auch aus einem komplexen und zeitaufwendigen Wundversorgungsprozess. Die Mehrzahl der Patienten sind Kinder, die unter dem schmerzhaften und zeitintensiven Wundversorgungsprozess besonders leiden. Insgesamt beeinträchtigt die EB also die Lebensqualität der Patienten immens, und ein schnellerer Wundverschluss kann dazu beitragen, das Leiden von JEB und DEB-Patienten zu vermindern.

Der Zusatznutzen von Filsuvez Gel basiert auf einem klinisch relevanten Effekt, dem Wundverschluss (gemessen anhand des Wundverschlusses der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen) sowie weiteren statistisch signifikanten Effekten für die patientenrelevanten Endpunkte „Schmerz“ (insbesondere bezüglich des prozeduralen Schmerzes) und „Häufigkeit des Wundauflagenwechsels“ innerhalb der Dimension Morbidität zugunsten von Filsuvez Gel. Somit zeigt sich eine positive Beeinflussung des Wundverschlusses von oberflächlichen EB-Wunden durch Filsuvez Gel. Außerdem zeigte sich ein numerischer Vorteil von Filsuvez Gel in Bezug auf ein selteneres Auftreten von Wundinfektionen und einen geringeren Schweregrad. Weiterhin ließen sich insgesamt eine Reduktion des Juckreizes und der Wundbelastung (gemessen anhand des BSAP) gegenüber Baseline im Verlauf der Behandlung mit Filsuvez Gel beobachten. Das häufigere Auftreten eines Wundverschlusses innerhalb von 45 Tagen sowie die Reduktion des BSAP gegenüber Baseline spiegeln sich in der reduzierten Anzahl der Wundauflagenwechsel und den geringeren Schmerzen wider. Weiterhin lässt sich sagen, dass hinsichtlich der Sicherheit keine relevanten oder statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Kontrollgel auftraten und das allgemeine Sicherheitsprofil von Filsuvez Gel bei JEB- und DEB-Patienten im Alter von über 6 Monaten durch die EMA als akzeptabel eingestuft wurde. Zusammengefasst stellen die beobachteten Effekte von Filsuvez Gel einen relevanten Vorteil für Patienten und einen entsprechenden Zusatznutzen für die Patienten dar.

Für Filsuvez Gel ergibt sich in der Zusammenfassung daher ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Patienten mit DEB und JEB.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel (Handelsname: Filsuvez[®]), nachfolgend Filsuvez Gel genannt, bei der Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit DEB und JEB bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V und § 12 der VerfO des G-BA.

Der pharmakologisch wirksame Bestandteil von Filsuvez Gel ist Birkenrindenextrakt, auch bezeichnet als Triterpen-Extrakt (TE) oder Birken-Triterpene. Am 23.02.2011 wurde eine Orphan Drug Designation (EU/3/10/845) für Birkenrindenextrakt (Arzneimittlextrakt-Verhältnis 0,1 – 0,2:1, Extraktionsmittel n-Heptan), zur Behandlung von EB durch die EMA ausgewiesen [2]. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [3].

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Filsuvez Gel gilt durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a Abs 1 Satz 10 SGB V und § 12 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht erbracht werden. Daher ist keine zVT festgelegt. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist laut G-BA für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen (vgl. 5. Kapitel § 12 Nummer 1 Satz 2 der VerfO) [4]. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudie durch den G-BA bewertet.

Folgende Fragestellung wird im vorliegenden Dossier untersucht:

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Filsuvez Gel für die untersuchte Gesamtpopulation der Patienten mit DEB und JEB ab einem Alter von 6 Monaten unter Berücksichtigung des Evidenzkörpers zu den patientenrelevanten Endpunkten in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zu bewerten?

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen, Studiendauer) werden in dem folgenden Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

Patientenpopulation

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Filsuvez Gel wird im vorliegenden Modul 4A die Gesamtpopulation der Patienten mit JEB und DEB ab einem Alter von 6 Monaten untersucht. Patienten mit Epidermolysis bullosa simplex (EBS) wurden mit Implementierung von Studienprotokoll V4.0 von der Studienteilnahme ausgeschlossen und sind nicht Teil des Anwendungsgebiets. Eine Aufnahme von Patienten mit Kindler-Epidermolysis bullosa (Kindler-EB, KEB) in die Studie war möglich, jedoch litt aufgrund der Seltenheit dieser EB-Ausprägung keiner der in die Studie eingeschlossenen Patienten unter KEB.

Intervention und Vergleichstherapie

Die vorliegende Intervention ist Filsuvez Gel (Birken-Triterpene, Handelsname: Filsuvez[®]) zur Behandlung von oberflächlichen EB-Wunden im Zusammenhang mit JEB und DEB bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten. Filsuvez Gel wird bei jedem Verbandswechsel 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, dass das Gel direkten Kontakt zur Wunde hat. Als Vergleichstherapie dient ein in Aussehen und Beschaffenheit nicht unterscheidbares Kontrollgel.

Studientypen

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie EASE ist eine randomisierte, doppelblinde, multinationale, multizentrische, kontrollierte Phase 3-Studie mit einer Studiendauer von 90 Tagen in der doppelblinden Phase und 24 Monaten in der offenen Follow-up-Phase.

Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Filsuvez Gel werden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten herangezogen:

Mortalität

- Anzahl Todesfälle

Morbidität

- Wundverschluss
- Wundstatus
- Wundinfektionen
- Häufigkeit des Wundauflagenwechsels
- Prozentualer Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche (BSAP)
- EB-Aktivität
- Juckreiz
- Schmerz
- Schlafbeeinträchtigung
- Patientenzufriedenheit

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Fehltag von Schule oder Arbeit

Sicherheit

Die Beurteilung der Sicherheit erfolgt über die folgenden Endpunkte:

- Unerwünschtes Ereignis (UE)
- UE nach Schweregrad
- Therapieabbruch aufgrund von UE
- Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)
- UE aus der Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Queries (SMQ)-Analyse

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Aus der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung ergeben sich folgende Ein- und Ausschlusskriterien:

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1 Patientenpopulation	Patienten mit hereditärer EB (außer EBS)	Abweichende Patientenpopulation
2 Intervention	Filsuvez Gel gemäß SmPC/Fachinformation	Intervention abweichend
3 Zweckmäßige Vergleichstherapie	SoC	Abweichende Vergleichstherapie

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte
5 Studientyp	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind, Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen, Case Reports, tierexperimentelle Studien
6 Studiendauer	Keine Einschränkung	
7 Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
8 Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EB: Epidermolysis bullosa; EBS: Epidermolysis bullosa simplex; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SmPC: Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels); SoC: Standard of Care		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) wurde am 03.08.2022 in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library durchgeführt. Es wurde eine Recherche durchgeführt, die für die Identifikation von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1.1) geeignet ist. Die Treffer wurden anschließend nach den zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet.

In jeder Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde auf Suchblöcke bezüglich der Studiendauer, des Publikationszeitraums und der Sprache verzichtet. Es wurden keine weiteren Filter verwendet.

Die jeweiligen Suchstrategien für die Suche nach RCT zu oben genannter Fragestellung sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche für RCTs zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) durchgeführt. Eine komplette Suche wurde am 03.08.2022 in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken anhand separater Suchstrategien durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen.

Die jeweiligen Suchstrategien zu der Suche in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, StUEck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Webseite des G-BA wurde zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien mit dem Wirkstoff Filsuvez Gel (Birken-Triterpene) am 03.08.2022 eine Suche gemäß den Anforderungen des G-BA durchgeführt. Dafür wurde über die Suchmaske nach den Begriffen „Filsuvez“, „Oleogel-S10“, „Birkenrindenextrakt“, „Triterpen-Extrakt“ und „Epidermolysis bullosa“ gesucht. Eine Dokumentation der zugehörigen Suche erfolgte nicht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen wurden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. In einem weiteren Schritt wurden verbliebene Dubletten manuell aussortiert.

Die Selektion der Treffer erfolgte anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – ihres Abstracts auf der Basis der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Kriterien.

Die Selektion erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte der Ergebnisse der eingeschlossenen Studie erfolgte gemäß den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und anschließend separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. (siehe Anhang 4-F).

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde jeweils in die Kategorien „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wurde für alle Endpunkte ebenfalls als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient der Diskussion der Studienergebnisse und Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Es wurde die Studie EASE identifiziert und als relevant für die Bewertung eingeschlossen. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie EASE wurden in den Abschnitten 4.3.1 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert. Die Bewertung erfolgt anhand des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart) und befindet sich im Anhang 4-E.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Filsuvez Gel bei Patienten mit DEB und JEB ab einem Alter von 6 Monaten wird die Zulassungsstudie EASE herangezogen.

Patientencharakteristika der Studie EASE

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie EASE werden folgende Patientencharakteristika zu Baseline im Dossier dargestellt:

Tabelle 4-3: Studie EASE – Patientencharakteristika zu Baseline

Kategorie	Charakteristika
Demografie	Alter, Alter (Kategorie), Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, BMI, BMI (Kategorie), Fitzpatrick Skin Type (Kategorie)
Abstammung	Weißer, Schwarzer/Afroamerikaner, Asiaten, Indianer oder Ureinwohner Alaskas, Eingeborene Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner, andere, unbekannt, fehlend
Ethnie	Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner, Nicht-Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner
Geografische Region	Europa, Südamerika, USA, Rest der Welt (Russland, Israel, Georgien, Ukraine, Singapur, Hongkong, Australien)
BMI: Body-Mass-Index; USA: Vereinigte Staaten von Amerika	

Tabelle 4-4: Studie EASE – Krankheitscharakteristika zu Baseline

Kategorie	Charakteristika
EB-Ausprägung	<ul style="list-style-type: none"> – JEB (lokalisiert) – JEB (generalisiert intermediär) – JEB (generalisiert schwer) – JEB (andere) – RDEB (lokalisiert) – RDEB (generalisiert intermediär) – RDEB (generalisiert schwer) – RDEB (andere) – DDEB
Methode der Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> – Klinische Diagnose – Genetische Mutation identifiziert – IFM/Elektronenmikroskopie – Andere
Wundcharakteristika ¹	<ul style="list-style-type: none"> – Wundbelastung (EBDASI-Grad) – Wundbelastung (EBDASI-Terzil) – BSAP mit oberflächlichen Wunden – Gesamtwundfläche – Oberflächliche Wunde – Wundalter – Wundgröße – Wundgröße (Kategorie)

Kategorie	Charakteristika
	<ul style="list-style-type: none"> – Wundgröße nach EB-Ausprägung – Wundort (Körperregion)
Wundauflagentyp	Erlaubt/nicht erlaubt
Wundauflagenwechsel	Häufigkeit, Verwendung anderer Wundauflage auf anderen EB-Wunden als der Zielwunde
Medizinische Vorgeschichte	Medizinische und chirurgische Vorgeschichte
Vorherige und begleitende Behandlung	Vorherige Behandlung mit dermatologischer oder anderer Medikation, Begleitende Behandlung mit dermatologischer oder anderer Medikation
Stratifizierungsfaktor ²	DEB 10 cm ² bis < 20 cm ² , DEB 20 cm ² bis < 30 cm ² , DEB 30 cm ² bis 50 cm ² , JEB/Kindler-EB 10 cm ² bis < 20 cm ² ; JEB/Kindler-EB 20 cm ² bis < 30 cm ² ; JEB/Kindler-EB 30 cm ² bis 50 cm ² , EBS 10 cm ² bis < 20 cm ² , EBS 20 cm ² bis < 30 cm ²
Weitere Baseline Charakteristika für Subgruppenvariablen	Ernährungszustand (Albumin), Anämie (Hämoglobin), Nierenfunktion (eGFR), EB-Aktivität, BSAP, Gesamtwundfläche, Wundauflage bis Tag 45/90, Quantität verwendetes Produkt
<p>¹: Wundcharakteristika gelten für Zielwunden.</p> <p>²: Stratifizierungsfaktoren zum Zeitpunkt der Randomisierung. In der tatsächlichen Stratifizierung wurde EBS nicht berücksichtigt. Es gab keine Patienten mit Kindler-EB in der Studie.</p> <p>BSAP: Body Surface Area Percentage (prozentualer Anteil der Körperoberfläche); DDEB: Dominante dystrophe Epidermolysis bullosa; DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; EBDASI: Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index; EBS: Epidermolysis bullosa simplex; eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; IFM: Immunfluoreszenz-Antigen-Mapping; JEB: Junktionale Epidermolysis bullosa; RDEB: Rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa</p>	

Patientenrelevante Endpunkte der Studie EASE

Tabelle 4-5: Patientenrelevante Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung aus der Studie EASE

Endpunkt	Operationalisierung
Mortalität	
Anzahl Todesfälle	Anzahl
Morbidität	
Wundverschluss	Anteil Zeit bis zum Ereignis
Wundstatus	Zeit bis zum Ereignis Bewertung als geschlossen, nicht geschlossen (unverändert gegenüber Baseline, verbessert gegenüber Baseline, verschlechtert gegenüber Baseline), nicht beurteilt, fehlend
Wundinfektionen	Anzahl und Schweregrad
Häufigkeit des Wundauflagenwechsels	Anzahl
BSAP	Anteil
EB-Aktivität	EBDASI-Score
Juckreiz	Itch Man Scale (Patienten im Alter von 4 – 13 Jahren) Leuven Itch Scale (Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren)

Endpunkt	Operationalisierung
Schmerz	FLACC Score (Patienten im Alter von < 4 Jahren) Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale (Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren)
Schlafbeeinträchtigung	11-Punkte-Likert-Skala (Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren)
Patientenzufriedenheit	TSQM-9 Score (Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Fehltage von Schule oder Arbeit	Anzahl
Sicherheit	
UE	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE, Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT nach MedDRA)
UE nach Schweregrad	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE gemäß Schweregrad, Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOC und PT nach MedDRA)
Therapieabbruch aufgrund von UE	Anzahl Patienten mit UE, die zu einem Therapieabbruch führen
SUE	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 SUE, Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als SOCs und PT nach MedDRA)
UE aus der SMQ-Analyse	Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE aus der SMQ-Analyse nach Schweregrad
BSAP: Body Surface Area Percentage (prozentualer Anteil der Körperoberfläche); EBDASI: Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index; FLACC: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Pain Rating Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Mortalität

Im vorliegenden Dossier wird die Mortalität im Rahmen der SUE erfasst.

Patientenrelevanz

Die Mortalität ist ein direkt messbarer und patientenrelevanter Endpunkt gemäß der Verfahrensordnung des G-BA [4]. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt [4].

Morbidität

Wundverschluss und Wundstatus

In der Studie EASE stellten der Anteil der Patienten mit erstem vollständigem Wundverschluss der EB-Zielwunde und die dafür benötigte Zeit einen primären bzw. sekundären Wirksamkeitsendpunkt dar.

Für die Erfassung des Wundstatus wurden folgende Kategorien des Wundverschlusses herangezogen: geschlossen, nicht geschlossen, unverändert gegenüber Baseline, verbessert gegenüber Baseline, verschlechtert gegenüber Baseline, nicht beurteilt und fehlend. Zusätzlich wurde die prozentuale Veränderung der Größe der EB-Zielwunde erfasst.

Die Basis für die Erfassung des Wundverschlusses sowie des Wundstatus war die Festlegung und Beurteilung der EB-Zielwunde. Die EB-Zielwunde (Größe: 10 cm² – 50 cm², Alter: ≥ 21 Tage und < 9 Monate) wurde während des Screenings durch den Prüfarzt bestimmt. Die Kriterien für das Alter und die Größe der Wunde wurden so gewählt, dass alle EB-Patienten diese Kriterien im Laufe ihres Lebens erfüllen. Wunden innerhalb der anogenitalen Region wurden nicht als Zielwunde herangezogen. Wunden in der Nähe dieser Region konnten als Zielwunde bestimmt werden, wenn keine Bedenken hinsichtlich der Privatsphäre bestanden und die Wunde mit einer Wundauflage versorgt werden konnte. Für den Fall, dass mehrere oberflächliche EB-Wunden die Kriterien für die Zielwunde erfüllten, wurde auf Basis einer klinischen Beurteilung durch den Prüfarzt die größte und älteste Wunde mit der größten Tiefe als Zielwunde definiert. Dabei ist anzumerken, dass das Konzept der Verwendung einer Zielwunde den aktuellsten Food and Drug Administration (FDA)-Empfehlungen für das Studiendesign im Bereich von Wundindikationen folgt [6]. Diese sieht für die Analyse der Wirksamkeit die Bestimmung einer Zielwunde vor Randomisierung der Patienten vor.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse erfolgte während jedes Studienbesuchs anhand einer klinischen Untersuchung. Wundverschluss wurde dabei definiert als das erste Auftreten einer vollständigen Reepithelialisierung ohne Exsudat. Neben der klinischen Untersuchung durch den Prüfarzt erfolgten eine Beurteilung durch den Patienten sowie eine Fotodokumentation mit anschließender Bewertung der EB-Zielwunde durch unabhängige, verblindete Experten.

Vor dem Beginn der Behandlung wählte und dokumentierte der Prüfarzt zwei geeignete anatomische Markierungen auf jeder Seite der EB-Zielwunde. Anschließend wurde eine Baseline-Aufnahme mit diesen Markierungen als Referenz aufgenommen und in einem zweiten Schritt ein separates Bild mit einer Markierung der Grenzen der EB-Zielwunde angefertigt. Diese Baseline-Aufnahme diente der Orientierung während aller nachfolgenden Studienbesuche, um sicherzustellen, dass die korrekte Wunde analysiert wurde. Für die Fotodokumentation wurde das ARANZ Silhouette[®]-System verwendet. Die Aufnahmen wurden für jeden Studienbesuch verblindet von zwei unabhängigen Prüfarmtäzten bewertet (Auftreten eines vollständigen Wundverschlusses, Größe der EB-Zielwunde), wobei im Falle einer abweichenden Bewertung ein dritter Experte als Schiedsrichter herangezogen wurde.

Die Bewertung der Zielwunde mittels Fotodokumentation bzw. computergestützter, verblindeter Auswertung folgt den Empfehlungen des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA [7] und wurde im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit der EMA als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt unterstützt [8]. In diesem Zusammenhang wurde einer Verwendung des Silhouette[®]-Systems zugestimmt [8], wobei hervorgehoben wurde, dass das Instrument bereits in der klinischen Praxis bei Patienten mit venös bedingtem Unterschenkelgeschwür, diabetischem Fußgeschwür und in einem Pflege-Setting eingesetzt

wurde. Das Instrument wird in der Literatur als akkurat und zuverlässig sowie einfach im Erlernen und in seiner Handhabung beschrieben [9].

Patientenrelevanz

Das wiederholte Auftreten von oberflächlichen EB-Wunden ist das zentrale Charakteristikum, unter dem JEB- und DEB-Patienten leiden, insbesondere im Falle einer verzögerten Wundheilung. Diese Wunden sind mit weiteren klinischen Symptomen, wie Schmerz (z. T. bedingt durch die regelmäßig benötigten Wechsel der Wundauflagen), Juckreiz und dem damit einhergehenden Teufelskreis einer wiederholten Traumatisierung verheilten Gewebes durch das Kratzen der Haut („Itch-Scratch-Blister-Itch-Zyklus“) assoziiert. Zudem treten systemische Komplikationen wie Anämie, Sepsis, Mangelernährung, Nierenversagen und kardiale Komplikationen auf [10-14]. Der vollständige Verschluss der EB-Zielwunde repräsentiert somit einen unmittelbaren Vorteil für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten und insbesondere von Kindern mit den schweren JEB- und DEB-Ausprägungen. Die FDA definiert den vollständigen Verschluss solcher chronischen, nicht heilenden Wunden in diesem Zusammenhang als einen der objektivsten und klinisch bedeutendsten Endpunkte für die Wundheilung [6]. Infolgedessen wurden der Anteil der Patienten mit erstem vollständigem Wundverschluss einer prädefinierten EB-Zielwunde als primärer und die dafür benötigte Zeit als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie EASE definiert. Im Hinblick auf die Zeit bis zum ersten vollständigen Wundverschluss kann in Anlehnung an die aktuellen FDA-Empfehlungen zur Untersuchung der Heilung von Hauttransplantaten bei Brandwunden eine beschleunigte Wundheilung von nur 1 – 2 Tagen bei besonders schwer betroffenen JEB- und DEB-Patienten bereits als klinisch bedeutsam angesehen werden [6]. Eine beschleunigte Wundheilung kann aufgrund der geringeren Wundoberfläche sowohl Schmerzen als auch das Risiko von Komplikationen wie einer Infektion reduzieren. So zeigten Eichstadt *et al.*, dass von Patienten berichtete Schmerzen deutlich abnahmen, wenn Wunden zu mindestens 50 % verheilt waren [15]. Zudem stellt der sichtbare Heilungserfolg von Wunden, die zuvor bis zu einer Dauer von 9 Monaten unverändert persistieren konnten, einen unmittelbaren psychologischen Vorteil für die Patienten dar. Dies wird bedingt durch eine Reduktion belastender Symptome wie Schmerz und Juckreiz, die im Zusammenhang mit EB-Wunden stehen und das Wohlbefinden und Sozialleben von Patienten stark beeinträchtigen [16]. Auch die vom 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 wäre [17].

Der G-BA hat im Beratungsgespräch vom 28.04.2021 den vollständigen Wundverschluss als patientenrelevanten Endpunkt eingeschätzt [18].

Ein fortschreitender Wundverschluss bzw. eine Verkleinerung der EB-Zielwunde repräsentiert somit einen unmittelbaren Vorteil für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von EB-Patienten, und auch die prozentuale Veränderung der Größe der EB-Zielwunde stellt einen patientenrelevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation dar.

Wundinfektionen

Untersuchungen zur Sicherheit im Rahmen der Studie EASE umfassten die Erhebung von Begleitmedikationen, unerwünschten Ereignissen bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Vitalparametern, Elektrokardiographie und die Analyse der durch den Prüfarzt beurteilten lokalen Verträglichkeit sowie Laboruntersuchungen. Darüber hinaus wurde die Inzidenz von Wundinfektionen als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt innerhalb der Studie EASE untersucht. Ebenfalls erfolgte eine Erfassung des Schweregrades der Wundinfektionen. Dies wurde anhand von unerwünschten Ereignissen und/oder der Verwendung topischer und/oder systemischer Antibiotika, die mit einer Wundinfektion in Zusammenhang stehen, erfasst. Der Endpunkt wurde vom CHMP der EMA anerkannt [8].

Patientenrelevanz

Infektionen stellen eine beträchtliche Komplikation im Zusammenhang mit oberflächlichen EB-Wunden dar, insbesondere für Patienten, die von den schweren Ausprägungen der EB betroffen sind und eine große Anzahl chronischer Wunden aufweisen [19; 20]. Wiederholte Infektionen sind wiederum eine Ursache für die Chronifizierung von Wunden. So beeinflussen Infektionen die Wundheilung negativ und es entwickelt sich eine Art Teufelskreis aus schlecht abheilenden Wunden, die wiederum anfälliger für erneute Infektionen sind. [21]. Die häufigsten in Wundkulturen von EB-Patienten isolierten Mikroorganismen umfassen *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., Diphtheroide, *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida* sp., wobei ein statistisch signifikanter Zusammenhang für das Vorhandensein von ≥ 4 bakteriellen Gruppen und einer verzögerten Wundheilung gezeigt werden konnte [22]. Darüber hinaus stellte eine Sepsis in Folge einer schweren Infektion in der Vergangenheit die häufigste Todesursache bei Kindern mit EB, insbesondere bei JEB, dar [10]. Trotz der Fortschritte in der Wundversorgung und antimikrobiellen Behandlung ist hervorzuheben, dass eine Sepsis noch heute zu den größten Risiken für EB-Patienten zählt [10]. Eine beschleunigte Heilung von EB-Wunden und ein vollständiger Wundverschluss können das Risiko einer Infektion und somit das Risiko einer potenziell lebensbedrohlichen Sepsis reduzieren. Weiterhin entwickeln die Erreger Resistenzen gegenüber Standard-Antibiotika bei wiederkehrenden oder chronischen Wunden. Dies erschwert die Behandlung und kann ebenfalls zur Entwicklung einer Sepsis beitragen.

Wundinfektionen wurden vom G-BA im Zuge des Beratungsgespräches vom 28.04.2021 als patientenrelevant eingeschätzt [18].

Häufigkeit des Wundauflagenwechsels

Es gibt keine standardisierte Wundversorgung in der Behandlung der EB [21]. Patienten innerhalb der Studie wurden vom Prüfarzt dazu aufgefordert, die Wundauflagen mindestens alle 4 Tage zu wechseln. Die Häufigkeit des Wundauflagenwechsels wurde für EB-Zielwunden zu jeder Visite im elektronischen Case Report Form (eCRF) erfasst (nach Entfernen der Wundauflagen). Patienten durften während der Studie nicht haftende Wundauflagen gemäß ihren individuellen Gewohnheiten verwenden (z. B. Mepitel® [Mölnlycke Health Care AB, Schweden] oder PolyMem® [Ferris Mfg. Corp., USA] oder Äquivalente), mit der Ausnahme

von silberhaltigen Wundauflagen und Wundauflagen, die topische Emollienzen enthalten (z. B. Vaseline enthaltender Verbandsmull).

Patientenrelevanz

Eine Reduktion der Häufigkeit des Wundauflagenwechsels resultiert in einem verringerten – durch den Prozess des Entfernens und Erneuerns von Wundauflagen und der Reinigung offener Wunden hervorgerufenen – prozeduralen Schmerz. Schmerz ist eine der belastendsten Begleiterscheinungen der EB und beeinträchtigt die Lebensqualität von EB-Patienten immens. Tatsächlich ist Schmerz für EB-Patienten einer der wichtigsten Faktoren, die in der Behandlung von EB adressiert werden müssen [11]. Neben dem prozeduralen Schmerz kann auch die für den Wundauflagenwechsel benötigte Zeit vermindert werden, wenn der Wundauflagenwechsel weniger häufig bzw. bei weniger und/oder kleineren Wunden durchgeführt werden muss. Zudem sinkt das Risiko einer Retraumatisierung der gerade gebildeten und noch fragilen Epithelschicht. Somit wirken sich seltenere Wundauflagenwechsel durch geringere prozedurale Schmerzen, eine geringere auf die Wundpflege verwendete Zeit und ein geringeres Retraumatisierungs-Risiko positiv auf die Lebensqualität der Patienten aus. Die Verkürzung der für Wundauflagenwechsel benötigten Zeit, die Verringerung der Häufigkeit der Wundauflagenwechsel sowie die Schmerzreduktion wurden auch von der vom CHMP der EMA eingesetzten Ad-hoc-Expertengruppe als von klinischer Relevanz für die EB-Patienten bewertet und sind daher patientenrelevant [17].

BSAP

Die Erfassung der Gesamtwundbelastung des Körpers (ermittelt anhand der EB-Aktivität gemäß Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index [EBDASI] und dem von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen BSAP) stellten zentrale sekundäre Wirksamkeitsendpunkte der Studie EASE dar. Die Erfassung der Gesamtwundbelastung wurde im Rahmen des CHMP-Beratungsgesprächs durch die EMA empfohlen [8].

Die Veränderung des BSAP, der von oberflächlichen EB-Wunden betroffen ist, wurde vom Prüfarzt anhand einer auf dem Lund-Browder-Diagramm basierenden Matrix klinisch untersucht [23]. Die Matrix beinhaltete einen Gewichtungsfaktor für das Alter der Patienten, um die unterschiedlichen Körperoberflächenanteile pro Altersklasse der in die Studie eingeschlossenen Kinder zu berücksichtigen.

Das Lund-Browder-Diagramm besteht aus einer Abbildung der Vorder- und Rückseite des Körpers, in die der Prüfarzt die oberflächlichen EB-Wunden für die jeweiligen Patienten einzeichnet. Auf Basis dieser Zeichnung werden sog. regionale BSAP, d. h. der prozentuale Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche für die Regionen Kopf und Nacken, Arme (Ober-, Unterarme und Hände), Rumpf (anterior, posterior) und Beine (Oberschenkel, Unterschenkel und Füße), errechnet. Auf Basis dieser regionalen BSAP wird in Summe ein Gesamt-BSAP errechnet. Vorteil dieser Methode ist die graphische Aufzeichnung aller EB-Wunden. Es ist anzumerken, dass die Übereinstimmungsvalidität des Instruments, gemessen an computergestützten Planimetrie-Standards, als hoch angesehen werden kann [23].

Das Lund-Browder-Diagramm kann als akkurates Messinstrument zur Analyse des BSAP angesehen werden und wird daher häufig im klinischen Praxisalltag eingesetzt [23].

Patientenrelevanz

Die Wundgröße stellt einen zentralen Endpunkt dar, der im Rahmen klinischer Studien von Produkten zur Wundbehandlung zu adressieren ist [6]. Auf Basis der Berichte von Patienten und pflegenden Angehörigen konnten Bruckner *et al.* zeigen, dass bei rund einem Drittel der analysierten EB-Patienten > 30 % der Gesamtkörperoberfläche von Wunden bedeckt war [11]. Patienten mit rezessiver dystropher EB (RDEB) waren am häufigsten von einer Wundbelastung > 30 % der Gesamtkörperoberfläche betroffen (57,9 – 61,8 % aller RDEB-Patienten). Für Patienten mit JEB und dominanter dystropher EB (DDEB) lag der Anteil der betroffenen Gesamtkörperoberfläche bei 25 – 28,6 % bzw. 29,4 – 35,7 %. Patienten mit RDEB berichteten die höchsten Werte für den Schweregrad der Erkrankung, gemessen anhand einer Skala von 1 bis 5 (im Mittel 3,2). Es folgten Patienten mit JEB (3,1) und DDEB (3,1) [11]. Darüber hinaus konnte mittels einer Skalenbewertung (Spanne 1 bis 10) durch Patienten und Pfleger festgestellt werden, dass die Symptome Juckreiz und akuter Schmerz für Patienten mit RDEB gegenüber allen anderen Patientengruppen stärker waren. Ein Zusammenhang zwischen dem klinischen Status der Erkrankung und dem durch die Patienten wahrgenommenen Schweregrad der Erkrankung wird auch durch Daten des EBCare Registry unterstützt. Diese zeigen eine signifikante Korrelation zwischen einer größeren Wundfläche und der Verschlechterung des selbstberichteten Schweregrades der Erkrankung ($p < 0,01$) sowie der Lebensqualität ($p = 0,02$) bei Patienten mit RDEB ($N = 85$) [24]. Eine Verschlechterung des selbstberichteten Schweregrades der Erkrankung konnte wiederum mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung klinischer Manifestationen wie einer Infektion assoziiert werden ($p < 0,01$) [24]. Weitere Ergebnisse von Tang *et al.* zeigten, dass eine größere Wundfläche auch mit stärkeren Schmerzen und mehr Juckreiz verbunden ist, wobei chronische Wunden größer und schmerzhafter als wiederkehrende Wunden waren [25].

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer Erfassung der Gesamtwundbelastung des Körpers, z. B. mit Hilfe des von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen BSAP, da sich eine Verbesserung in Richtung geringerer involvierter Hautareale sehr wahrscheinlich direkt in einer reduzierten Wahrnehmung wundbezogener Symptome und Komplikationen und somit einem verbesserten Wohlbefinden der Patienten widerspiegelt. Es ist anzumerken, dass die Anwendung von Filsuvez Gel innerhalb der Studie EASE nicht auf die Zielwunde beschränkt, sondern für alle EB-Wunden vorgesehen war. Es kann angenommen werden, dass sich der Behandlungseffekt im Hinblick auf einen vollständigen Wundverschluss der Zielwunde in allen betroffenen Hautbereichen der Patienten widerspiegelt und somit in einer relevanten Reduktion der Gesamtwundbelastung resultiert.

Die Veränderung der Gesamtwundbelastung über die Zeit, gemessen anhand des von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen BSAP, stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar, welcher die durch die Patienten wahrgenommene Krankheitsbelastung infolge von EB-Symptomen und die damit einhergehende Beeinträchtigung der Lebensqualität abbildet. Die Erfassung der Wundgröße bzw. der im Rahmen der Erkrankung beeinträchtigten

Körperoberfläche wurden bereits im Rahmen früherer Verfahren als ein Teil der patientenrelevanten Analyse des Schweregrads von Symptomen im Bereich der Hauterkrankungen durch den G-BA akzeptiert (z. B. Psoriasis Area and Severity Index [PASI]) [26].

EB-Aktivität

Die Analysen der Gesamtwundbelastung des Körpers (ermittelt anhand des EBDASI und dem von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen BSAP) stellten, wie im Rahmen eines Beratungsgesprächs durch das CHMP der EMA empfohlen [8], zentrale sekundäre Wirksamkeitsendpunkte der Studie EASE dar.

Die Veränderung der EB-Aktivität des Körpers wurde vom Prüfarzt anhand des EBDASI klinisch untersucht. Der EBDASI setzt sich aus insgesamt 5 Abschnitten zusammen (I: Haut, II: Kopfhaut, III: Schleimhäute, IV: Nagelkrankheit sowie V: andere Oberflächen und Plattenepithelkarzinom). Zur Ermittlung des „Skin Activity Scores“ wurde ausschließlich Abschnitt I verwendet, da kein Behandlungseffekt von Filsuvez Gel auf Hautschäden z. B. bedingt durch Narbenbildung zu erwarten war. Der Abschnitt I untersucht die EB-Aktivität des Körpers durch Erosionen, Blasen- und Wundschorfbildung für verschiedene Körperregionen. Die Bewertung erfolgt pro Körperregion anhand einer Skala von 0 (keine Läsionen vorhanden) bis 10 (gesamte Fläche betroffen).

Patientenrelevanz

Der EBDASI wurde in Zusammenarbeit mit einem weltweiten Expertenpanel für EB entwickelt und im Hinblick auf die Inhaltsvalidität des Instruments im Austausch mit Bewertern revidiert und überarbeitet [27]. Loh *et al.* konnten für den EBDASI eine exzellente Inter- (Intraklassenkorrelationskoeffizient [ICC]: 0,964) und Intra-Rater-Reliabilität (ICC: 0,994) sowie Konvergenzvalidität in Relation zum Physician Global Assessment (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,871) und zum Quality of Life in Epidermolysis Bullosa Fragebogen (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,645) zeigen. Zudem wurde eine gute Durchführbarkeit bei EB-Patienten unterschiedlichen Alters und unterschiedlicher Ausprägungen von EB (JEB, RDEB, DDEB) belegt. Darüber hinaus zeigte dieselbe Studie, dass der EBDASI in der Lage ist, bereits kleine Unterschiede im Schweregrad der EB zu identifizieren (Known-Group-Validität) [27]. Ebenso zeigte eine Studie von Rogers *et al.*, dass der EBDASI vor allem bei Patienten mit einem mildereren Krankheitsverlauf eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Ausprägungen und Schweregraden der EB ermöglichen kann [28]. Somit stellt der EBDASI ein valides und reliables, krankheitsspezifisches Instrument zur Analyse der Krankheitsaktivität - unabhängig von bestehenden Vorschäden durch die Erkrankung - dar. Die mittels EBDASI analysierten Läsionen beinhalten Blasenbildung, Erosionen und Wundschorf und somit alle akuten dermalen Manifestationen der EB.

Wie bereits unter dem Endpunkt „BSAP“ erwähnt, zeigten Bruckner *et al.*, dass bei rund einem Drittel der analysierten EB-Patienten > 30 % der Gesamtkörperoberfläche von Wunden bedeckt war [11]. Eine größere Wundfläche bedingt dabei eine Verschlechterung des Schweregrades der Erkrankung ($p < 0,01$) und der Lebensqualität ($p = 0,02$) (von RDEB-Patienten berichtet) [24]. Eine Verschlechterung des selbstberichteten Schweregrades der Erkrankung konnte wiederum mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung klinischer Manifestationen wie einer Infektion assoziiert werden ($p < 0,01$) [24].

Die Analyse der EB-Aktivität des Körpers, z. B. mittels des EBDASI, ist also entscheidend, da sich eine Verbesserung in Richtung niedrigerer Scores für die Symptomaktivität sehr wahrscheinlich direkt in einer reduzierten wahrgenommenen Wundbelastung bzw. Linderung von Symptomen und somit in einem besseren Patientenwohl widerspiegelt. Dies zeigt sich auch in den Ergebnissen von Jain *et al.* [29]. Mittels einer ankerbasierten Methode konnte in dieser Studie, welche Patienten aller EB-Ausprägungen und Altersgruppen umfasste, gezeigt werden, dass auf Basis einer Reduktion des EBDASI „Activity-Score“ von 3 Punkten in 76 % der Fälle korrekt zwischen Patienten mit einer beobachteten Verbesserung bzw. keiner Verbesserung im Schweregrad der Erkrankung unterschieden werden konnte [29]. Da die Anwendung von Filsuvez Gel innerhalb der Studie EASE nicht auf die EB-Zielwunde beschränkt, sondern für alle oberflächlichen EB-Wunden vorgesehen war, spiegelt sich der Behandlungseffekt im Hinblick auf einen vollständigen Wundverschluss der Zielwunde vermutlich in allen betroffenen Hautbereichen der Patienten wider und resultiert somit in einer relevanten Reduktion der EB-Aktivität.

Die Analyse einer Veränderung der EB-Aktivität, gemessen anhand des EBDASI, stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar, welcher die durch die Patienten wahrgenommene Krankheitsbelastung infolge von EB-Symptomen und die damit einhergehende Beeinträchtigung der Lebensqualität abbildet. Ähnliche Indizes zur Ermittlung des Schweregrads von Symptomen wurden bereits im Rahmen früherer Verfahren im Bereich der Hauterkrankungen durch den G-BA akzeptiert (z. B. PASI) [26].

Juckreiz

In der Studie EASE wurde die Veränderung von Juckreiz im Vergleich zu Baseline anhand patientenberichteter Skalenwerte untersucht. Patienten mit EB bewerten Juckreiz als die unangenehmste Komplikation im Zusammenhang mit EB; 87 % der Patienten berichteten ein Auftreten von Juckreiz in Ruhe [12]. Juckreiz zeigte einen positiven Zusammenhang mit der selbstberichteten Schwere der Erkrankung bzw. der Gesamtwundbelastung. Patienten mit EB, die ≥ 3 Wundlokalisationen hatten, zeigten eine signifikant größere Häufigkeit für das Auftreten von Juckreiz als Patienten mit < 3 Wunden ($p < 0,001$). Juckreiz ist am stärksten bei abheilenden Wunden, im Bereich der wundumgebenden Haut, trockener Haut und infizierten Wunden [12]. Snauwaert *et al.* zeigten eine insgesamt ähnliche Prävalenz von Juckreiz wie Danial *et al.* (85 % aller analysierten Patienten), die sich aber zwischen den EB-Ausprägungen unterschied (EBS: 74 %; DEB: 93 %; JEB: 100 %) [14].

Juckreiz wurde zu jedem Studienbesuch vor dem Wechsel der Wundaufgabe anhand einer dem Alter entsprechenden Skala untersucht. Für Patienten im Alter von 4 – 13 Jahren wurde Juckreiz mit Hilfe der Itch Man Scale ermittelt [30]. Die Itch Man Scale ist das derzeit einzige Instrument zur spezifischen Untersuchung von Juckreiz bei Kindern. Das Instrument besteht aus einer Likert-Skala mit fünf Punkten. Der ermittelte Punktwert ergibt sich durch die Markierung von Gesichtern, welche die Belastung der Patienten durch den Juckreiz wiedergeben. Die Itch Man Scale ist ein validiertes Instrument zur Untersuchung von Juckreiz. Neben einer hohen Interrater-Reliabilität ($r = 0,912$, $p < 0,0001$) zeigte sich eine gute Übereinstimmungsvalidität in Relation zur visuellen Analogskala (VAS), dem Goldstandard zur Untersuchung von Juckreiz ($r = 0,798$, $p < 0,0001$) [30].

Für Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren wurde Juckreiz mit Hilfe der Leuven Itch Scale ermittelt. Die Leuven Itch Scale erfasst verschiedene Aspekte von Juckreiz anhand entsprechender Domänen-Scores (Häufigkeit, Dauer, Stärke, Symptombelastung, Symptomkonsequenzen und Symptomlokalisierung) [31]. Um eine Inhalts- und Augenscheinvalidität (Face Validity) des Instruments zu gewährleisten, wurden sowohl Pruritus-Experten verschiedener Fachrichtungen als auch verschiedene Patientengruppen in die Instrumentenentwicklung einbezogen [31]. Haest *et al.* untersuchten die Validität und Reliabilität des Instruments anhand verschiedener Patientengruppen (Patienten mit Brandwunden, atopischer Dermatitis oder chronischer Urtikaria) [31]. Die Autoren der Studie konnten signifikant positive Korrelationen zwischen der Häufigkeit, Belastung (Distress) oder der Stärke von Juckreiz einerseits und Depression andererseits, gemessen anhand des Beck Depression Inventory-Short Form, identifizieren. Darüber hinaus wurden signifikant positive Korrelationen zwischen der Belastung oder der Stärke von Juckreiz und Fatigue gezeigt.

Da Häufigkeit, Belastung und Stärke von Juckreiz als unterschiedliche Konstrukte anzusehen sind, wurden Aussagen zur Validität außerdem auf Basis der internen Struktur des Instruments abgeleitet. Dabei konnten signifikant positive Korrelationen zwischen der Häufigkeit und der Stärke bzw. der Belastung von Juckreiz sowie zwischen der Stärke und der Belastung von Juckreiz gezeigt werden [31]. Hinsichtlich der Responsivität der Leuven Itch Scale waren in derselben Studie keine beeinträchtigenden Boden- oder Deckeneffekte nachweisbar. Das Instrument ist außerdem in der Lage, Veränderungen in der Häufigkeit von Juckreiz über die Zeit zu detektieren. Für rund die Hälfte der Items zeigte sich eine nahezu perfekte Übereinstimmung im Sinne einer Test-Retest-Reliabilität [31]. Es konnte gezeigt werden, dass die Leuven Itch Scale ein geeignetes Instrument für die Untersuchung von Juckreiz bei EB-Patienten darstellt [14].

Patientenrelevanz

Juckreiz stellt eine der belastendsten Begleiterscheinungen der EB und somit eine wesentliche Beeinträchtigung der Lebensqualität von EB-Patienten dar. Die häufigsten identifizierten Folgeerscheinungen von Juckreiz waren mit 88 % bzw. 85 % der Patienten Einschlafschwierigkeiten bzw. das Auftreten von Wunden durch Kratzen der Haut [14]. Im Rahmen einer aktuellen Studie wurden diagnostische Daten, Behandlungsansätze und die von der Erkrankung ausgehende Belastung anhand eines Fragebogens mit insgesamt 90 Items für

EB-Patienten unterschiedlicher Ausprägungen und für pflegende Angehörige untersucht [11]. Eine Auswertung erfolgte auf Basis von 156 beantworteten Fragebögen (Patienten: N = 63; pflegende Angehörige N = 93). Patienten bewerteten ihren Juckreiz innerhalb der letzten 2 Wochen auf einer Skala von 1 (kein Juckreiz) bis 10 (schwer) im Durchschnitt mit 5,7. Juckreiz war dabei schwerer für Patienten mit rezessiver dystropher Epidermolysis bullosa (RDEB) im Vergleich zu allen anderen EB-Ausprägungen [11]. Eine Studie von Eng *et al.* stellte fest, dass 85 % der RDEB-Patienten unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung unter Juckreiz litten [24]. Zusätzlich berichteten Patienten mit RDEB von einer schlechteren Lebensqualität und einem erhöhten Juckreiz im Vergleich zu anderen EB-Ausprägungen sowie anderen Hautkrankheiten [25].

Basierend auf diesen Ergebnissen ist eine Linderung von Juckreiz in Folge einer reduzierten Wundbelastung für Patienten mit EB, und insbesondere für Patienten mit den schweren EB-Ausprägungen JEB und DEB, von großer Bedeutung im Hinblick auf eine von der Erkrankung ausgehenden reduzierten Belastung und somit auf ein verbessertes Wohlbefinden. Dies liegt u. a. darin begründet, dass anhaltender Juckreiz zum wiederholten Kratzen und somit zur Verletzung der Haut führt. Die Beschädigung der Haut fördert in einem „Itch-Scratch-Blister-Itch-Zyklus“ wiederum den Juckreiz [14]. Eine Verminderung des Juckreizes durch schnelleren Wundverschluss kann also Kratzen und dadurch induzierte Wundkomplikationen vermeiden [22].

Juckreiz wurde im Beratungsgespräch vom 28.04.2021 vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt eingeschätzt [18].

Schmerz

Gemäß der Empfehlungen der FDA sollten Endpunkte zur Untersuchung einer Verbesserung des Schmerzes mittels präspezifizierter und geeigneter Verfahren zur Messung des für die jeweilige Indikation spezifischen Schmerztyps erfolgen [6]. Schmerz tritt häufig im Zusammenhang mit EB-Wunden und während des Prozesses des Wundauflagenwechsels auf und stellt somit einen klinisch relevanten Endpunkt in der vorliegenden Indikation dar.

In der Studie EASE wurde zum einen der aus dem Prozess des Wundauflagenwechsels resultierende Schmerz (sog. prozeduraler Schmerz) und zum anderen der zwischen den Wechseln der Wundauflage auftretende Hintergrundschmerz ermittelt. Beide Schmerztypen wurden zu jedem Studienbesuch und in Abhängigkeit des Alters der Patienten untersucht.

Für Patienten im Alter von < 4 Jahren wurde der Hintergrundschmerz vor dem Wechsel der Wundauflage bzw. der prozedurale Schmerz danach mittels des „Face, Legs, Activity, Cry, Consolability“ (FLACC) Pain Rating Scores durch den Prüfarzt oder ein Mitglied des Studienteams untersucht [32]. Der FLACC Score untersucht beide Schmerztypen anhand von fünf verschiedenen Kategorien (Gesicht, Beine, Aktivität, Weinen, Tröstbarkeit; jeweils bewertet von 0 – 2). Anschließend wird ein Gesamt-Score mit einer Spanne von 0 – 10 (eine höhere Punktzahl repräsentiert größeren Schmerz) ermittelt. Der FLACC Score ist ein valides und zuverlässiges Instrument zur Quantifizierung des Schmerzes von Kindern und

Erwachsenen, welche nicht in der Lage sind, das Auftreten und den Schweregrad von Schmerz zu verbalisieren. Für den FLACC Score konnte sowohl eine Kriteriumsvalidität als auch eine Konstruktvalidität in Form signifikanter Korrelationen mit ähnlichen Schmerz-Scores bzw. einer Reduktion in Folge einer Schmerzmitteleinnahme nachgewiesen werden [32; 33]. Außerdem zeigte der FLACC Score eine exzellente Interrater-Reliabilität [32; 33] und interne Konsistenz (Cronbachsches $\alpha = 0,882$) [33]. Willis *et al.* zeigten eine statistisch signifikante Korrelation des FLACC Scores mit selbstberichteten Schmerzratings anhand der Wong-Baker FACES[®] Pain Rating Scale bei Kindern im Alter von 3 – 7 Jahren, was die Validität des Instruments zusätzlich unterstützt [34].

Für Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren wurde der Hintergrundschmerz vor dem Wechsel der Wundauflage bzw. der prozedurale Schmerz danach mittels der Wong-Baker FACES[®] Pain Rating Scale untersucht. Die Wong-Baker FACES[®] Pain Rating Scale wurde unter Berücksichtigung der Schwierigkeiten von Kindern, zahlenbasierte Skalen oder Skalen mit ungewohnten Wörtern oder Farben zu verwenden, für die Untersuchung der patientenberichteten Schmerzintensität von Kindern entwickelt. In einem Vergleich von sechs verschiedenen Schmerzskalen konnte die Wong-Baker FACES[®] Pain Rating Scale als präferiertes Tool zur Untersuchung von Schmerz bei pädiatrischen Patienten (Altersspanne 3 – 18 Jahre) identifiziert werden [35]. Die Bewertung des Schmerzempfindens erfolgt dabei auf Basis einer metrischen Skala von 1 – 10 (0 = „Kein Schmerz“; 2 = „Schmerzt ein wenig“; 4 = „Schmerzt ein wenig mehr“; 6 = „Schmerzt noch mehr“; 8 = „Schmerzt sehr“; 10 = „Schlimmster Schmerz“). Garra *et al.* untersuchten die Validität des Instruments anhand der Korrelation mit der VAS bei insgesamt 120 pädiatrischen Patienten [36]. Für jede Stufe der Wong-Baker FACES[®] Pain Rating Scale konnte ein Anstieg der VAS um 17 mm gezeigt werden. Es bestand eine exzellente Übereinstimmung zwischen der Wong-Baker FACES[®] Pain Rating Scale und der VAS (Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,90; 95 %-Konfidenzintervall: 0,86 - 0,93) [36].

Zusammenfassend gibt es Hinweise auf Reliabilität und Validität für den Einsatz beider Instrumente in relevanten pädiatrischen klinischen Anwendungen für EB, die auch ihre breite Verwendung und Akzeptanz bei Kindern hervorheben. In der Studie EASE wurde eine Schulung des Studienpersonals durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Skalen angemessen und konsequent in einer Weise angewendet wurden, die Reliabilität und Validität gewährleisten.

Schmerz stellt eine der belastendsten Begleiterscheinungen der EB und somit eine wesentliche Beeinträchtigung der Lebensqualität von EB-Patienten dar. In einer Studie von Fine *et al.* konnte gezeigt werden, dass 86 – 88 % der Kinder mit JEB bzw. DDEB und 95 % der Kinder mit RDEB unter EB-bedingtem Schmerz leiden [13]. Darüber hinaus berichteten Tang *et al.*, dass Patienten mit RDEB von einer schlechteren Lebensqualität und stärkeren Schmerzen im Vergleich zu anderen EB-Ausprägungen sowie anderen Hautkrankheiten betroffen waren [25]. Patienten mit EB leiden unter verschiedenen Beeinträchtigungen, die durch Schmerz verursacht werden. Insbesondere an EB erkrankte Kinder erleben Gefühle der Frustration, Traurigkeit und Furcht. Außerdem wirken sich Schmerzen negativ auf Freundschaften und

Familienbeziehungen aus, da aktivitätsbedingte Schmerzen viele Lebensbereiche einschränken können. Dies betrifft vor allem die soziale Teilhabe mit negativen Auswirkungen auf Beziehungen zu Gleichaltrigen [37]. Im Rahmen einer aktuellen Studie wurden diagnostische Daten, Behandlungsansätze und die von der Erkrankung ausgehende Belastung anhand eines Fragebogens mit insgesamt 90 Items für EB-Patienten unterschiedlicher Ausprägungen und pflegende Angehörige untersucht [11]. Eine Auswertung erfolgte auf Basis von 156 beantworteten Fragebögen (Patienten: N = 63; pflegende Angehörige: N = 93). Patienten bewerteten ihren akuten sowie chronischen Schmerz innerhalb der letzten 2 Wochen jeweils auf einer Skala von 1 (kein Schmerz) bis 10 (schwer) im Durchschnitt mit 4,7 bzw. 4,4 [11]. Akuter Schmerz war dabei stärker für Patienten mit RDEB im Vergleich zu allen anderen EB-Ausprägungen. Dieser zählte darüber hinaus für EB-Patienten (73 % der Patienten) zu den drei wichtigsten Faktoren, die es in zukünftigen Therapien zu adressieren gilt [11].

Bestehende Behandlungsoptionen führen nur zu einer sehr limitierten Linderung der Schmerzsymptome bzw. der daraus resultierenden Belastung für EB-Patienten. Hinzu kommt, dass die Mehrzahl der Patienten Kinder sind und die Wundversorgung der Patienten eines regelmäßigen Wechsels der Wundauflagen bedarf. Die praktischen und psychologischen Konsequenzen, die sich aus diesem schmerzhaften und zeitintensiven Prozess und somit aus einer Verlängerung der wahrgenommenen Wundbelastung für die Patienten ergeben, sind nicht zu unterschätzen.

Patientenrelevanz

Mit der Anwendung von Filsuvez Gel für alle oberflächlichen EB-Wunden nimmt die Krankheitsbelastung der EB infolge der beschleunigten Wundheilung über die Zeit ab. Dies resultiert auch in einem verringerten – durch den Prozess des Entfernens und Erneuerns von Wundauflagen und der Reinigung offener Wunden hervorgerufenen – Schmerz. Somit können die für den Wundauflagenwechsel benötigte Zeit reduziert und der damit assoziierte Schmerz gelindert werden. Durch den Wirkmechanismus von Filsuvez Gel sind gleichermaßen positive Behandlungseffekte für die schweren EB-Ausprägungen JEB und DEB zu erwarten.

Um die Schmerzen insbesondere während der Wundauflagenwechsel zu lindern, kommen häufig Analgetika, die von Paracetamol bis hin zu Opioiden reichen, zum Einsatz. In der Studie EASE erfolgten die Wundauflagenwechsel gemäß den individuellen Gewohnheiten der Patienten, jedoch mindestens alle vier Tage.

Zusammengefasst ist die Linderung von prozeduralem bzw. Hintergrundschmerz durch eine beschleunigte Heilung von EB-Wunden bzw. die Reduktion der Gesamtwundbelastung von großer Bedeutung für Patienten und insbesondere Kinder mit JEB und DEB im Hinblick auf eine reduzierte, von der Erkrankung ausgehende Belastung und somit im Hinblick auf ein verbessertes Wohlbefinden.

Der Endpunkt „Schmerz“ wurde vom G-BA als patientenrelevant eingeschätzt [18].

Schlafbeeinträchtigung

Seltene genetische Erkrankungen mit einer hohen Krankheitsschwere, wie die EB, bedeuten für die Patienten häufig eine lebenslange Beeinträchtigung der Lebensqualität [13; 38; 39]. Snauwaert *et al.* konnten Einschlafschwierigkeiten als eine der häufigsten Folgen (beobachtet für 88 % der analysierten Patienten) der Symptome von EB-Patienten identifizieren [14].

In der Entwicklung eines Instruments zur Messung der durch die Patienten wahrgenommenen Schwere der Erkrankung (iscorEB, Instrument for Scoring Clinical Outcome of Research for Epidermolysis Bullosa) wurde „Schlaf“ ebenfalls als relevantes Item identifiziert. Die Domäne für Schlaf fragt dabei nach dem typischen Ausmaß von Schlafbeeinträchtigungen innerhalb der vergangenen vier Wochen [40]. Die Abfrage von Schlafbeeinträchtigungen *per se*, d. h. ohne beispielsweise einen Zusammenhang mit der Gesamtwundbelastung bzw. deren Bedeutung für den Schlaf der Patienten zu untersuchen, unterstreicht die Bedeutung dieses Endpunkts im Zusammenhang mit der EB.

In der Studie EASE wurde die Beeinträchtigung von Schlaf durch EB-Wunden im Vergleich zu Baseline untersucht. Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren wurden vor dem Wechsel der Wundauflage gefragt, ob die Wunden den Schlaf der Patienten innerhalb der letzten 7 Tage beeinträchtigten. Eine Einstufung erfolgte auf Basis einer Likert-Skala mit 11 Punkten („Überhaupt nicht“ = 0, „Sehr“ = 10) [41].

Patientenrelevanz

Die Beeinträchtigung von Schlaf durch EB-Wunden spiegelt die Krankheitsbelastung für die Patienten bzw. den Einfluss auf ihre Lebensqualität unmittelbar wider. Eine Verbesserung des Schlafs ist somit von großer Bedeutung für das Wohlbefinden der Patienten und insbesondere für jene Patienten, die von den schweren EB-Ausprägungen JEB und DEB betroffen sind. Die Analyse von Veränderungen der Beeinträchtigung von Schlaf durch EB-Wunden stellt somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Hinsichtlich der Operationalisierung des Endpunkts ist hervorzuheben, dass die skalenbasierte Beurteilung wahrgenommener Veränderungen des Symptom-Schweregrads durch die Patienten ein gängiges Konzept darstellt, welches bereits in der Vergangenheit als patientenrelevantes Erhebungsinstrument durch den G-BA anerkannt wurde und der Endpunkt „Schlafbeeinträchtigung“ vom G-BA im Beratungsgespräch vom 28.04.2021 als patientenrelevant eingeschätzt wurde [18].

Patientenzufriedenheit

Die Patientenzufriedenheit nach der Behandlung mit Filsuvez Gel wurde anhand des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medicine (TSQM) (Version 9) für Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren erhoben.

Die ursprüngliche Fassung des TSQM mit 14 Items setzt sich aus insgesamt 4 Domänen (Nebenwirkungen, Effektivität, Anwenderfreundlichkeit, Gesamtzufriedenheit) zusammen. Um eine mögliche Interaktion der Domäne „Nebenwirkungen“ mit der medizinischen Routineversorgung in der klinischen Praxis zu vermeiden, wurde eine gekürzte Fassung des TSQM, ohne die 5 Items der entsprechenden Domäne entwickelt (TSQM-9) [42]. Der TSQM-9 erfragt auf einer 5- bzw. 7-Punkte-Skala, ob die Patienten mit der Behandlung zufrieden waren. Insbesondere Item 1 und Item 2 messen dabei die Gesamtzufriedenheit bzw. -unzufriedenheit der Patienten mit dem Behandlungseffekt und die Symptomlinderung.

Für den TSQM-9 konnte eine hohe interne Konsistenz (Cronbachsches Alpha $\geq 0,84$), gute Test-Retest-Reliabilität (ICC $> 0,70$), Konvergenzvalidität in Relation zum Morisky Medication Adherence Scale sowie Known-Group-Validität (niedrige vs. hohe Medikations-Compliance) gezeigt werden [42].

Patientenrelevanz

Die mit Hilfe des TSQM-9 ermittelte, patientenberichtete Zufriedenheit mit der Behandlung bzw. Symptomlinderung spiegelt unmittelbar den Symptomstatus (z. B. Schmerz oder Juckreiz) und die damit einhergehende Krankheitsbelastung für die Patienten bzw. den Einfluss auf deren Lebensqualität wider und ist somit als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Fehltage von Schule oder Arbeit

Die Fehltage von Schule oder Arbeit wurden durch Befragung von Patienten (bei Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren) oder Befragung der Eltern von Patienten (bei Patienten im Alter von < 14 Jahren) anhand der Frage „Wie viele Tage Schule oder Arbeit haben Sie während der letzten 14 Tage (oder seit Ihrer letzten Visite) aufgrund von Problemen im Zusammenhang mit EB verpasst?“ erfasst.

Patientenrelevanz

Fehltage von Schule oder Arbeit stellen einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da sie direkt die Lebensqualität der Patienten abbilden. Die Erwerbsfähigkeit erwachsener Patienten hängt mit ihrer Wundbelastung und damit einhergehenden Symptomen wie Schmerz oder auch Wundinfektionen zusammen. In der pädiatrischen Population (Kinder bis 18 Jahre) ist die schulische Bildung von besonderer Bedeutung, da sie den Grundstein für die berufliche Zukunft legt. Deshalb ist es insbesondere bei Kindern wichtig, den Effekt der Behandlung mit Filsuvez Gel auf den Schulbesuch zu erfassen. Weiterhin führt eine verringerte Teilnahme am Sozialleben bei Kindern mit EB zu psychosozialen Beeinträchtigungen und steht im Zusammenhang mit Ängsten und Traurigkeit [16].

Sicherheit

Unerwünschtes Ereignis

Als unerwünschtes Ereignis (UE) wurde jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, welches während der klinischen Studie nach der ersten Behandlung mit der Studienmedikation und bis zu vier Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation auftrat. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Unerwünschte Ereignisse können jegliche nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptome oder Krankheiten sein, die zeitlich mit der Verwendung der Studienmedikation in Zusammenhang stehen, unabhängig davon, ob sie als arzneimittelbedingt angesehen werden oder nicht.

Die UE wurden durch die Patienten oder ihre Erziehungsberechtigten berichtet, durch den Prüfarzt erfasst und in der Krankenakte der Patienten sowie im Abschnitt UE/SUE des eCRF dokumentiert. Der Prüfarzt ist verantwortlich für die Dokumentation und den Bericht von UE.

Die UE werden entsprechend der aktuellen MedDRA Terminologie (Version 23.0) nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) kodiert und der Schweregrad der UE anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Version 4.03) bewertet (mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich, Tod). Außerdem wurden Informationen zum Kausalzusammenhang erhoben (sicher, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich, vorbehaltlich/nicht klassifiziert, nicht klassifizierbar).

Eine weitere Unterteilung wurde in SUE vorgenommen. Bei SUE handelt es sich um Ereignisse oder Auswirkungen, die unabhängig von der Dosis zum Tod führen (Tod ist das Ergebnis; das Ereignis, welches zum Tod führt, ist das SUE), lebensbedrohlich sind, eine Hospitalisierung oder die Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung erfordern, zu bestehender oder signifikanter Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit führen oder eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt sind. Wichtige UE müssen nicht direkt lebensbedrohlich sein bzw. zum Tod oder zur Hospitalisierung führen, können aber den Patienten gefährden oder eine Intervention erfordern, um eine der oben genannten Folgen zu verhindern. Diese UE werden ebenfalls als SUE betrachtet.

Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden als alle Behandlungsabbrüche betrachtet, die aufgrund eines UE entsprechend der aktuellen MedDRA Terminologie (Version 23.0) nach SOC und PT kodiert wurden.

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse haben einen unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten und sind somit als patientenrelevant zu betrachten. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verringerung von Nebenwirkungen vorliegt [4].

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es konnte nur eine relevante Studie identifiziert werden, es wurden entsprechend keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Studie EASE wurden für primäre und sekundäre Wirksamkeitsendpunkte im statistischen Analyseplan der Studie EASE Sensitivitätsanalysen *a priori* spezifiziert.

Folgende Sensitivitätsanalysen waren im statistischen Analyseplan der Studie EASE für primäre Wirksamkeitsendpunkte *a priori* spezifiziert:

- Exakter Fisher-Test ohne Berücksichtigung einer Stratifizierung (Full Analysis Set [FAS]-Population; für Erklärungen der Patientenpopulationen der Studie EASE siehe Abschnitt 4.3.1.2.1)
- Pearson Chi-Quadrat-Test ohne Berücksichtigung einer Stratifizierung (FAS-Population)
- Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test, exakter Fisher-Test, Pearson Chi-Quadrat-Test: Erster vollständiger Verschluss der EB-Zielwunde gemäß klinischer Beurteilung sowie einer zweiten Beurteilung nach sieben Tagen (FAS-Population)
- Logistische Regression unter Einbeziehung der EB-Ausprägungen, Zielwundengröße sowie weiterer Baseline-Charakteristika (FAS-Population)
- Worst-case Imputation für fehlende Werte (FAS-Population)

- Tipping-Point-Analyse für multiple Imputation unter Annahme eines zufälligen Fehlens (FAS-Population)
- Wiederholung CMH-Test an Wunden mit vollständigem Verschluss an Tag 45 anstatt innerhalb von 45 Tagen (FAS-Population)
- Anteil an Patienten ohne Wiederöffnen der Wunde mittels stratifiziertem CMH-Test (FAS-Population)
- Wiederholung CMH-Test, stratifiziert nach Typ der Wundauflage (FAS-Population)
- CMH-Test stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße mit Definition durch Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) fehlender Werte als Failure (FAS-Population)
- Zusätzliche Analyse der Zeit bis zum ersten vollständigen Wundverschluss mittels nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test. Außerdem wird ein Kaplan-Meier Plot bereitgestellt (FAS-Population)
- Wiederholte Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes als Sensitivitätsanalyse ohne Cui, Hung, Wang (CHW)-Korrektur (Completer Analysis Set [CAS]- und Per-Protocol Set [PPS]-Population; für Erklärungen der Patientenpopulationen der Studie EASE siehe Abschnitt 4.3.1.2.1)
- Wiederholung CMH-Test, exakter Fisher-Test und Chi-Quadrat-Test ohne Berücksichtigung einer Stratifizierung (CAS- und PPS-Population)

Folgende Sensitivitätsanalysen waren im statistischen Analyseplan der Studie EASE für sekundäre Wirksamkeitsendpunkte *a priori* spezifiziert:

- Stratifizierter Log-Rank-Test unter Berücksichtigung der EB-Ausprägungen als Strata (FAS-Population)
- Cox-Regression zur Untersuchung von Störfaktoren (FAS-Population)
- Wiederholung des nicht stratifizierten Log-Rank-Tests (CAS- und PPS-Population)

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für Orphan Drugs ist gemäß Anlage II.1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgabe für technische Standards) eine Darstellung von Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig (Abschnitt 3.1) [4]. Auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen wird daher innerhalb dieses Dossiers verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades UE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
EASE	ja	ja	abgeschlossen	90 Tage	Filsuvez Gel, Kontrollgel
EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 03.08.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	---

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach

Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

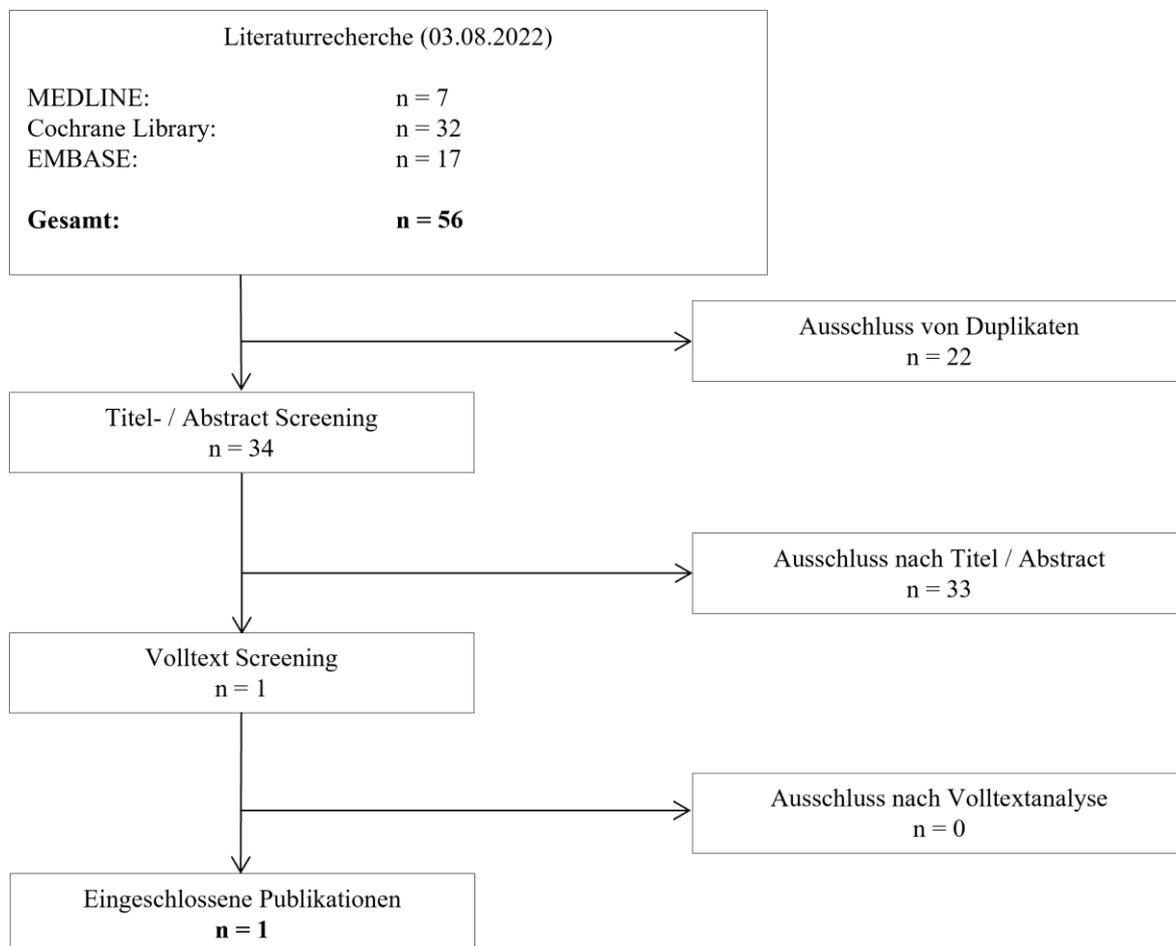


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab 56 Treffer. Nach Ausschluss von 22 Duplikaten wurden 34 Treffer anhand von Titel und – sofern vorhanden – Abstract von 2 Personen unabhängig voneinander anhand der zur Fragestellung passenden Selektionskriterien bewertet und 26 Treffer ausgeschlossen. Insgesamt 1 Treffer wurde anschließend im Volltext gesichtet und als relevant eingeschlossen. Dieser Treffer bezieht sich hierbei auf die Studie EASE.

1. Bruckner *et al.*, 2021 [43]

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
EASE	NCT 03068780 EudraCT 2016-002066-32	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: National Clinical Trial</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 03.08.2022.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.	---	---	---	---
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Es wurden keine relevanten Studien auf der Webseite des G-BA identifiziert.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information bezieht sich auf den 03.08.2022.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Studie kontrolliert mittels Kontrollgel¹						
EASE	ja	ja	nein	ja [44]	ja [45; 46]	ja [43; 47]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>¹: Zusammensetzung des Kontrollgels: Sonnenblumenöl, gelbes Bienenwachs und Carnaubawachs</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
EASE NCT03068780	RCT, multinational, multizentrisch, doppelblind, kontrolliert, parallel	Kinder und Erwachsene mit hereditärer EB	Filsuvez Gel (n = 109) Kontrollgel (n = 114)	Behandlungsphase: 90 Tage Open-Label-Phase: 24 Monate	49 Studienzentren in 26 Ländern weltweit Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Georgien, Griechenland, Großbritannien, Hongkong, Irland, Israel, Italien, Kolumbien, Österreich, Rumänien, Russland, Schweiz, Serbien, Singapur, Spanien, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn und USA Studienzeitraum: 19.04.2017 – 03.06.2020 (Ende der doppelblinden Behandlungsphase)	Primäre Endpunkte: - Anteil der Patienten mit erstem vollständigem Wundverschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen gemäß klinischer Beurteilung durch den Prüfarzt Sekundäre Endpunkte: - Zeit bis zum ersten vollständigen Wundverschluss der EB-Zielwunde bis zum Ende der doppelblinden Phase (Tag 90) gemäß klinischer Beurteilung

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde an Tag 90 gemäß klinischer Beurteilung durch den Prüfarzt - Anzahl von Wundinfektionen zwischen Baseline und Tag 90 anhand von UE und/oder der Verwendung topischer und/oder systemischer Antibiotika (im Zusammenhang mit Wundinfektionen) - Der maximale Schweregrad der Wundinfektion zwischen Baseline und Tag 90,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p>nachgewiesen durch UE und/oder die Verwendung von topischen und/oder systemischen Antibiotika (im Zusammenhang mit der Wundinfektion)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der EB-Aktivität des Körpers gegenüber Baseline an Tag 90 gemäß klinischer Beurteilung mittels EBDASI - Veränderung des Juckreizes gegenüber Baseline vor Wundauflagenwechsel an Tag 90 unter Verwendung der Itch Man Scale bei Patienten ≥ 4 Jahre und ≤ 13 Jahre und

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						der Leuven Itch Scale bei Patienten ≥ 14 Jahre Sicherheits-/Verträglichkeitsendpunkte: UE - Inzidenz, Schweregrad und Zusammenhang von UE - Lokale Verträglichkeit nach Beurteilung durch den Prüfarzt - Laborwerte - Vitalparameter - Körperliche Untersuchung - EKG
EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; EBDASI: Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index; EKG: Elektrokardiogramm; n: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie), UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika Quelle: Studienprotokoll EASE [48]						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Filsuvez Gel	Kontrollgel	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
EASE	Filsuvez Gel: Topischer Auftrag auf EB-Zielwunden und von anderen oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperstellen in 1 mm Dicke und anschließende Abdeckung mit Wundaufgabe mind. alle 4 Tage bis Tag 90 der doppelblinden Phase	Kontrollgel: Topischer Auftrag auf EB-Zielwunden und von anderen oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperstellen in 1 mm Dicke und anschließende Abdeckung mit Wundaufgabe mind. alle 4 Tage bis Tag 90 der doppelblinden Phase	Nicht zutreffend.
EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa			

Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studie EASE sind in Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14 dargestellt. Patienten mit EBS (Filsuvez Gel-Arm n = 1, Kontrollgel-Arm n = 1) wurden ausgeschlossen, da sie nicht Teil des Anwendungsgebietes von Filsuvez Gel sind. In der Studie gab es keine Patienten mit Kindler-EB.

Tabelle 4-13: Patienten-Charakteristika zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm	
	Filsuvez Gel N = 108	Kontrollgel N = 113
Baseline-Charakteristika		
Alter (Jahre)		
n	108	113
Mean	16,79	16,52
SD	13,94	14,62
Median	12,50	12,00
Minimum	1,00	0,00
Maximum	71,00	81,00

EASE ITT	Behandlungsarm	
	Filsuvez Gel N = 108	Kontrollgel N = 113
Baseline-Charakteristika		
Alter (Kategorie), n (%)		
Bis 4 Jahre	7 (6)	10 (9)
Ab 4 bis 12 Jahre	42 (39)	42 (37)
Ab 12 bis 18 Jahre	25 (23)	29 (26)
Ab 18 Jahre	34 (31)	32 (28)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	67 (62)	65 (58)
Weiblich	41 (38)	48 (42)
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	4 (4)	7 (6)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (1)	2 (2)
Weiß	94 (87)	90 (80)
Amerikanischer Indianer oder Alaska-Ureinwohner	0 (0)	1 (1)
Andere	8 (7)	12 (11)
Unbekannt	1 (1)	1 (1)
Fehlend	0 (0)	0 (0)
Ethnie, n(%)		
Hispano- oder Lateinamerikaner	38 (35)	39 (35)
Nicht Hispano- oder Lateinamerikaner	70 (65)	74 (65)
Fehlend	0 (0)	0 (0)
Geografische Region, n (%)		
Europa	48 (44)	54 (48)
Südamerika	33 (31)	35 (31)
USA	7 (6)	7 (6)
Rest der Welt	20 (19)	17 (15)
Größe (cm)		
n	108	113
Mean	135,89	136,20
SD	25,42	29,99
Median	135,50	135,00
Minimum	76,50	57,00
Maximum	189,00	193,00

EASE ITT	Behandlungsarm	
	Filsuvez Gel N = 108	Kontrollgel N = 113
Baseline-Charakteristika		
Gewicht (kg)		
n	108	113
Mean	31,90	33,89
SD	18,78	23,25
Median	27,00	25,90
Minimum	8,60	3,30
Maximum	110,00	105,80
BMI (kg/m²)		
n	108	113
Mean	15,98	16,25
SD	4,94	5,02
Median	14,60	14,60
Minimum	10,20	9,30
Maximum	43,00	33,00
BMI (Kategorie), n (%)		
Untergewichtig	56 (52)	59 (52)
Normal	44 (41)	41 (36)
Übergewicht	5 (5)	6 (5)
Adipös	3 (3)	7 (6)
Fehlend	0 (0)	0 (0)
Ernährungszustand bei Studienbeginn: Albumin-Level (g/l) (Terzil), n (%)		
Kleiner-gleich erstes Terzil	32 (30)	46 (41)
Erstes bis zweites Terzil	45 (42)	25 (22)
Größer als drittes Terzil	23 (21)	37 (33)
Fehlend	8 (7)	5 (4)
Anämie bei Studienbeginn: Hämoglobin-Level (g/l) (Terzil), n (%)		
Kleiner-gleich erstes Terzil	34 (31)	37 (33)
Erstes bis zweites Terzil	32 (30)	42 (37)
Größer als drittes Terzil	35 (32)	27 (24)
Fehlend	7 (6)	7 (6)
Nierenfunktion bei Studienbeginn: eGFR-Level (ml/min/1,73 m²) (Terzil), n (%)		
Kleiner-gleich erstes Terzil	34 (31)	35 (31)
Erstes bis zweites Terzil	38 (35)	33 (29)
Größer als drittes Terzil	30 (28)	41 (36)
Fehlend	6 (6)	4 (4)

EASE ITT	Behandlungsarm	
	Filsuvez Gel N = 108	Kontrollgel N = 113
Baseline-Charakteristika		
Fitzpatrick Skin Type, n (%)		
Typ I	8 (7)	6 (5)
Typ II	55 (51)	54 (48)
Typ III	34 (31)	39 (35)
Typ IV	8 (7)	12 (11)
Typ V	2 (2)	2 (2)
Typ VI	1 (1)	0 (0)
BMI: Body-Mass-Index; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; ITT: Intention-to-Treat; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); USA: Vereinigte Staaten von Amerika		

Tabelle 4-14: Krankheitscharakteristika zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm	
	Filsuvez Gel N = 108	Kontrollgel N = 113
Baseline-Charakteristika		
EB-Ausprägung, n (%)¹		
JEB	11 (10)	15 (13)
DDEB	6 (6)	14 (12)
RDEB	91 (84)	84 (74)
Methode der Diagnostik, n (%)		
Nur klinische Diagnose	24 (22)	24 (21)
Genetische Mutation identifiziert	67 (62)	62 (55)
IFM/Elektronenmikroskopie	16 (15)	24 (21)
Andere	1 (1)	3 (3)
EB-Aktivität (EBDASI-Grad), n (%)		
Mild	100 (93)	108 (96)
Moderat	7 (6)	4 (4)
Schwer	0 (0)	0 (0)
Fehlend	1 (1)	1 (1)

EASE ITT	Behandlungsarm	
	Filsuvez Gel N = 108	Kontrollgel N = 113
Baseline-Charakteristika		
EB-Aktivität (EBDASI-Terzil), n (%)		
Kleiner-gleich erstes Terzil	34 (31)	42 (37)
Erstes bis zweites Terzil	37 (34)	34 (30)
Größer als drittes Terzil	36 (33)	36 (32)
Fehlend	1 (1)	1 (1)
Anteil Körperoberfläche mit oberflächlichen Wunden, n (%)		
Bis 10 %	57 (53)	70 (62)
Von 10 % bis 25 %	38 (35)	27 (24)
Ab 25 %	13 (12)	15 (13)
Fehlend	0 (0)	1 (1)
Gesamtwundfläche (m²), n (%)		
Bis zu 0,1	58 (54)	64 (57)
Von 0,1 bis 0,3	39 (36)	37 (33)
Ab 0,3	11 (10)	11 (10)
Fehlend	0 (0)	1 (1)
Oberflächliche Wunde, n (%)		
Ja	108 (100)	112 (99)
Nein	0 (0)	1 (1)
Wundalter (Tage)		
n	108	112
Mean	125,19	127,21
SD	328,84	461,97
Median	39,50	32,50
Minimum	21,00	21,00
Maximum	2920,00	4745,00
Wundalter gem. Protokoll (Tage)^a		
n	100	106
Mean	59,65	60,88
SD	50,64	57,45
Median	37,00	30,00
Minimum	21,00	21,00
Maximum	230,00	250,00

EASE ITT	Behandlungsarm	
	Filsuvez Gel N = 108	Kontrollgel N = 113
Baseline-Charakteristika		
Wundgröße (cm²)		
n	108	113
Mean	19,06	19,45
SD	8,65	10,14
Median	16,00	15,50
Minimum	10,00	10,00
Maximum	45,60	49,50
Wundgröße (Kategorie), n (%)		
10 bis 20	68 (63)	75 (66)
20 bis 30	23 (21)	23 (20)
30 bis 50	17 (16)	15 (13)
Wundgröße nach EB-Ausprägung, n (%)		
JEB 10 to < 20 cm ²	7 (6)	9 (8)
JEB 20 to < 30 cm ²	1 (1)	3 (3)
JEB 30 to 50 cm ²	3 (3)	3 (3)
DEB 10 to < 20 cm ²	61 (56)	65 (58)
DEB 20 to < 30 cm ²	22 (20)	21 (19)
DEB 30 to 50 cm ²	14 (13)	12 (11)
Wundort, n (%)		
Abdomen	4 (4)	6 (5)
Becken	7 (6)	5 (4)
Brust	0 (0)	2 (2)
Ellenbogen	4 (4)	2 (2)
Fuß	5 (5)	7 (6)
Hand	1 (1)	0 (0)
Knie	12 (11)	18 (16)
Knöchel	5 (5)	6 (5)
Kopf und Hals	4 (4)	2 (2)
Oberarme	4 (4)	4 (4)
Oberschenkel	17 (16)	13 (12)
Rücken	12 (11)	8 (7)
Schulter	3 (3)	4 (4)
Sternum	1 (1)	0 (0)
Thorax	6 (6)	6 (5)
Unterarm	3 (3)	2 (2)
Unterschenkel	20 (19)	25 (22)
Wirbelsäule	0 (0)	3 (3)

EASE ITT	Behandlungsarm	
	Filsuvez Gel N = 108	Kontrollgel N = 113
Baseline-Charakteristika		
Behandlungsdauer, p = 0.4907^b		
n	108	113
Mean	89,03	86,74
SD	18,43	23,73
Median	91,00	91,00
Minimum	2,00	2,00
Maximum	140,00	161,00
Studiendauer, p = 0.2894^b		
n	108	113
Mean	90,81	87,95
SD	17,75	21,37
Median	92,00	92,00
Minimum	14,00	6,00
Maximum	141,00	136,00
^a Wundalter ≤ 9 Monate; ^b Aufgrund von COVID-19 war ein Behandlungskit nicht lieferbar und verzögerte die Behandlung um 68 Tage ¹ : EBS-Patienten wurden ausgeschlossen, da sie nicht Teil des Anwendungsgebietes von Filsuvez Gel sind. In der Studie gab es keine Patienten mit Kindler-EB. BSAP: Body Surface Area Percentage (prozentualer Anteil der Körperoberfläche); DDEB: Dominante dystrophe Epidermolysis bullosa; DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; EBDASI: Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index; EBS: Epidermolysis bullosa simplex; eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; IFM: Immunfluoreszenz-Antigen-Mapping; ITT: Intention-to-Treat; JEB: Junktionale Epidermolysis bullosa; RDEB: Rezessive Epidermolysis bullosa; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Studie EASE war eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie im Parallelgruppendesign. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Filsuvez Gel im Vergleich zu einem Kontrollgel bei der Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit hereditärer EB (EB-Ausprägungen DEB und JEB) bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten. Mit Implementierung von Studienprotokoll V4.0 wurden EBS-Patienten von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Keiner der eingeschlossenen Patienten litt unter KEB.

Ziel war es, die Überlegenheit von Filsuvez Gel gegenüber Kontrollgel im Hinblick auf eine Förderung der Wundheilung von oberflächlichen EB-Wunden zu zeigen.

Die Studie bestand aus 2 Phasen: einer 90-tägigen doppelblinden Phase sowie einer 24-monatigen einarmigen Open-Label-Phase (Studienverlauf siehe Abbildung 4-2).

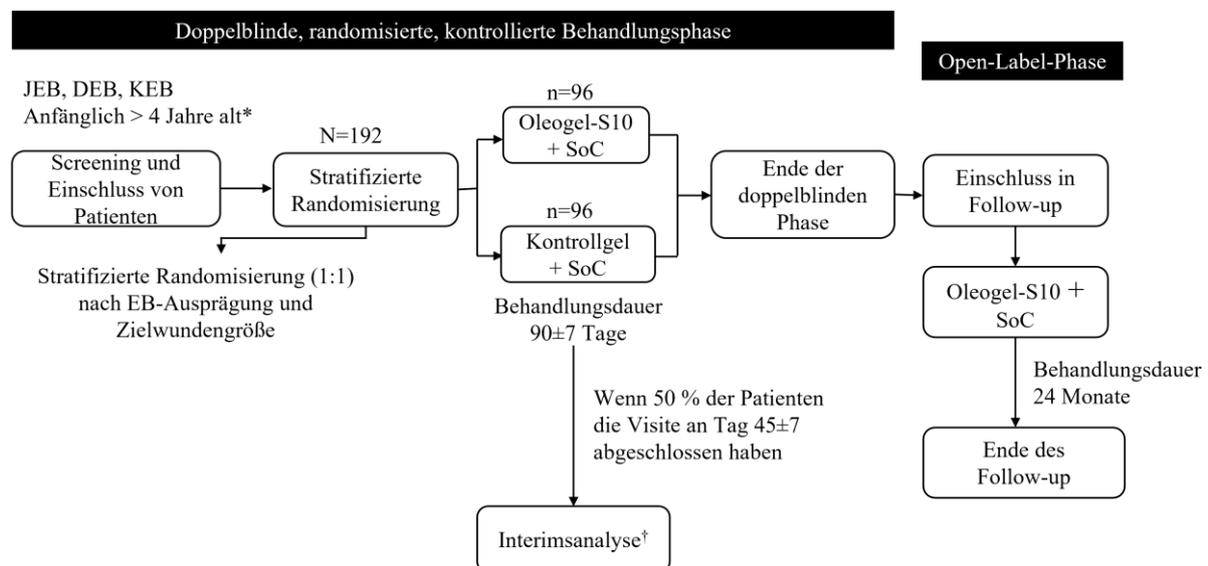


Abbildung 4-2: Studiendesign der Studie EASE.

*Kinder im Alter von ≤ 4 Jahren konnten erst nach Bestätigung durch das unabhängige Datenüberwachungskomitee (IDMC, Independent Data Monitoring Committee) in die Studie aufgenommen werden (nach Überprüfung der verfügbaren Sicherheits- und bioanalytischen Daten), nachdem mindestens sechs Kinder im Alter von 4 bis 11 Jahren und mindestens die gleiche Anzahl älterer Kinder und Erwachsener die Studienbesuche zu Tag 45 und Tag 90 abgeschlossen hatten. †Die unverblindete Interimsanalyse zur Neueinschätzung des Stichprobenumfangs fand statt, nachdem etwa 50 % der Patienten den Studienbesuch zu Tag 45 ± 7 abgeschlossen hatten. Basierend auf den Ergebnissen der Neueinschätzung des Stichprobenumfangs empfahl das IMDC, die Stichprobengröße zu erhöhen. DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; IMDC: Independent Data Monitoring Committee (unabhängiges Datenüberwachungskomitee); JEB: Junktionale Epidermolysis bullosa; SoC: Standard of Care. [47]

Die randomisierte doppelblinde Phase der Studie bestand aus 3 Phasen:

1. Screening (bis zu 28 Tage vor Baseline [Tag 0])

Die Studienzentren luden Patienten aus standortspezifischen Datenbanken zum Screening ein. Patienten, die gemäß Screening nicht die Einschlusskriterien erfüllten, konnten später erneut vom Prüfarzt überprüft werden.

2. Baseline, Aufnahme in die Studie und stratifizierte Randomisierung (Tag 0)

Der Prüfarzt bestätigte die Eignung der Patienten an Tag 0. Es gab eine Baseline-Bewertung der Demografie (Geschlecht, Abstammung, ethnische Zugehörigkeit, Alter) und der Krankheitsgeschichte; außerdem wurde die EB-Zielwunde ausgewählt. Die Patienten wurden nach ihrer EB-Ausprägung und ihrer Zielwundgröße (cm²) in folgende Gruppen stratifiziert: DEB 10 cm² bis < 20 cm²; DEB 20 cm² bis < 30 cm²; DEB 30 cm² bis 50 cm²; JEB/KEB 10 cm² bis < 20 cm²; JEB/KEB 20 cm² bis < 30 cm²; und JEB/KEB 30 cm² bis 50 cm². Die Patienten wurden 1:1 randomisiert, um entweder Filsuvez Gel oder Kontrollgel zu erhalten.

3. Behandlungsphase (90 Tage)

Die oberflächliche EB-Zielwunde sowie alle weiteren von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperstellen des Patienten wurden mit Filsuvez Gel und Standard of Care (SoC) nicht haftenden Wundauflagen oder mit Kontrollgel und SoC nicht haftenden Wundauflagen behandelt. Die randomisierte Behandlung sollte während aller Wundauflagenwechsel (mindestens alle 4 Tage) bis zum Ende der doppelblinden Phase angewendet werden.

Patienten nahmen für 90 Tage an der doppelblinden Phase der Studie teil.

Die einarmige, 24-monatige Open-Label-Phase begann nach Abschluss der doppelblinden Phase. Alle Patienten in der Open-Label-Phase erhielten 24 Monate lang eine Behandlung mit Filsuvez Gel.

Patientenpopulationen der Studie EASE

Die nachfolgend genannten Patientenpopulationen der Studie EASE werden im Rahmen dieses Nutzendossiers betrachtet (in Übereinstimmung mit der Indikation wurden EBS-Patienten grundsätzlich aus den Analysen ausgeschlossen):

1. Full Analysis Set (FAS)

Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Population entspricht der Intention-to-Treat (ITT)-Population gemäß G-BA-Definition, da alle randomisierten Patienten auch die Studienmedikation erhalten haben.

2. Safety Analysis Set (SAF)

Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

3. Per-Protocol Set (PPS)

Alle Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, die geplante Studienmedikation erhielten und relevante Protokollvorgaben befolgten.

4. Completer Analysis Set (CAS)

Alle Patienten des FAS, welche die doppelblinde Phase nicht vorzeitig abgebrochen haben.

Die PPS-Population und die CAS-Population wurden für Sensitivitätsanalysen des primären Endpunktes herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Population der Studie EASE deckt die vorgesehene Zielpopulation ab und erfüllt deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika (siehe Tabelle 4-13 und Tabelle 4-14). Die Mehrzahl der Patienten war kaukasischer Abstammung (87 % im Filsuvez Gel-Behandlungsarm bzw. 80 % im Kontrollgel-Arm) und wurde in Europa (44 % bzw. 48 %) und Südamerika (31 %; beide Studienarme) eingeschlossen. Patienten waren zu 65 % (beide Studienarme) nicht hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung. Dies entspricht dem deutschen Versorgungskontext. Die meisten Patienten (84 % bzw. 74 %) litten unter RDEB, gefolgt von JEB (10 % bzw. 13 %). Der Großteil der eingeschlossenen Patienten (93 % bzw. 96 %) hatte eine milde EB-Aktivität (gemäß EBDASI) sowie eine von oberflächlichen Wunden betroffene Körperoberfläche von bis zu 10 % in 53 % bzw. 62 % der Patienten und von 10 % bis 25 % in 35 % bzw. 24 % der Patienten. Für die EB besteht ein Mangel an Studien zum natürlichen Verlauf dieser heterogenen Erkrankung [49], jedoch spiegeln die eingeschlossenen EB-Patienten den deutschen Versorgungskontext wieder [50].

Es konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
EASE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Studie EASE
Mortalität	
Anzahl Todesfälle	•
Morbidität	
Wundverschluss	•
Wundstatus	•

Endpunkt	Studie EASE
Wundinfektionen	●
Häufigkeit des Wundauflagenwechsels	-
BSAP	●
EB-Aktivität	●
Juckreiz	●
Schmerz	●
Schlafbeeinträchtigung	●
Patientenzufriedenheit	●
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Fehltage von Schule oder Arbeit	●
Sicherheit	
UE	●
UE nach Schweregrad	●
Therapieabbruch aufgrund von UE	●
SUE	●
UE aus der SMQ-Analyse	●
<p>●: Endpunkt wurde in der Studie erhoben; -: Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben BSAP: Body Surface Area Percentage (prozentualer Anteil der Körperoberfläche); EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität: Todesfälle – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunktes „Todesfälle“

Studie	Operationalisierung
EASE	Die Todesfälle werden im Rahmen der Beobachtung der Sicherheitsendpunkte erhoben. Todesfälle zählten im Verlauf der Studie zu den SUE. <u>Population</u> Für die Auswertung der Todesfälle wurde das SAF herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). <u>Erhebungszeitraum</u> Die Erfassung von Todesfällen erfolgte während des gesamten Studienzeitraumes. <u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u> Dargestellt werden Anzahl und Anteil der verstorbenen Patienten.
EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EASE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Todesfälle“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Todesfälle“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Es gab keine Todesfälle während der doppelblinden Phase der Studie EASE. Es zeigt sich somit kein Unterschied hinsichtlich des Risikos zu versterben. Die vollständige Analyse befindet sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Wundverschluss – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunktes „Wundverschluss“

Studie	Operationalisierung
EASE	<p>Der Anteil der Patienten mit erstem vollständigem Wundverschluss einer prädefinierten EB-Zielwunde wird als primärer und die dafür benötigte Zeit als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt ermittelt. Wundverschluss wird dabei definiert als das erste Auftreten einer vollständigen Reepithelialisierung ohne Exsudat.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der Wundverschluss wird anhand des ersten vollständigen Verschlusses der EB-Zielwunde (oberflächliche EB-Wunde, Größe: 10 – 50 cm², Alter: \geq 21 Tage und < 9 Monate) ermittelt: An Tag 0 (Baseline) der Studie wurden durch den Prüfarzt die EB-Zielwunde ausgewählt. Falls mehrere oberflächliche EB-Wunden den Zielwundenkriterien entsprachen, wurde die größte, tiefste und älteste Wunde vom Prüfarzt als EB-Zielwunde ausgewählt.</p> <p>Wunden innerhalb der anogenitalen Region wurden nicht als Zielwunde herangezogen. Wunden in der Nähe dieser Region konnten als Zielwunden bestimmt werden, wenn die Möglichkeit einer Wundaufgabe und keine Bedenken hinsichtlich der Privatsphäre bestanden.</p> <p>Für alle Wunden wurde Größe, Lokalisation und Alter erfasst und die Wunden fotografiert.</p> <p>Die prozentuale Veränderung der Wundgröße gegenüber Baseline wurde anhand der vorherrschenden offenen Wundfläche (cm²) berichtet.</p> <p>Der Wundverschluss wurde beurteilt durch klinische Untersuchung durch den Prüfarzt, Beurteilung durch den Patienten sowie eine unabhängige Beurteilung der Fotodokumentation der EB-Zielwunde.</p> <p>Fotos wurden mit dem ARANZ Silhouette®-System aufgenommen und für jede Visite verblindet von zwei unabhängigen Prüfarzten bewertet (Auftreten eines vollständigen Wundverschlusses, Größe der EB-Zielwunde). Im Falle einer abweichenden Bewertung wurde ein dritter Experte als Schiedsrichter hinzugezogen. Die Experten erhielten ein Training zum Umgang mit dem ARANZ Silhouette®-System sowie eine individuelle Identifikation/Passwort für das System. Wundfotografien erhielten eine Computer-generierte eindeutige Identifikation, wurden verblindet, und ihre Reihenfolge wurde randomisiert.</p> <p>Die EB-Zielwunde sowie zwei geeignete anatomische Referenzpunkte auf jeder Seite der Wunde wurden ausgewählt und für Baseline-Wundfotografien verwendet. In einem zweiten Schritt wurde ein separates Bild mit einer Markierung der Grenzen der EB-Zielwunde angefertigt. Diese Baseline-Aufnahmen dienten der Orientierung während aller nachfolgenden Visiten, um sicherzustellen, dass die korrekte Wunde analysiert wurde. Alle Wundfotografien wurden zum Wunddokumentationsbericht hochgeladen und die Ergebnisse der Wundgröße im eCRF aufgezeichnet. Es wurden die Größe, Lokalisation und Dauer bis zum vollständigen Wundverschluss erfasst.</p> <p>Bei einer Abweichung von \leq 10 % zwischen den beiden Experten wurde der Durchschnitt der Werte verwendet. Bei einer Abweichung von $>$ 10 % zwischen den beiden Experten oder Unsicherheit bzgl. Qualität der Wundfotografien oder des Wundverschlusses von Seiten des dritten Experten erfolgte eine erneute Bewertung. Wenn alle 3 Messungen unter 2 cm² lagen, wurde der Durchschnitt verwendet. Wenn es nur 2 Messungen gab (wenn z. B. ein Experte die Wunde als offen bewertet hat) und beide Messungen unter 2 cm² lagen, wurde der Durchschnitt verwendet. Die Messung des dritten Experten wurde verwendet, wenn das Ergebnis zwischen den beiden Messungen der Experten lag. Es wurde der Durchschnitt von Messungen verwendet, wenn der Unterschied zwischen zwei Messungen \leq 30 % betrug.</p> <p><u>Population</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die Auswertung der Wirksamkeit von Filsuvez Gel wurde das FAS herangezogen, sowie das CAS und das PPS für Sensitivitätsanalysen (Erläuterung der Populationen siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Der Wundverschluss wurde zwischen Baseline und Tag 90 der doppelblinden Phase der Studie bewertet. Die klinische Beurteilung erfolgte an Tag 14, 30, 45, 60 und 90 der doppelblinden Phase. Die Beurteilung durch den Patienten erfolgte an Tag 7, 14, 30, 45, 60 und 90 der doppelblinden Phase.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit erstem vollständigem Wundverschluss sowie RR, OR und ARR einschließlich des 95 %-KI. Der Anteil von Patienten mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde wird mittels CMH-Test verglichen, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße (zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05). Die finale statistische Auswertung enthält zusätzlich eine CHW-Korrektur.</p> <p>Die Analyse der Wundfotografien erfolgt mittels ANCOVA und Wilcoxon-Rangsummentest mit van Elteren-Erweiterung stratifiziert nach EB-Ausprägung.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; ARR: Absolute Risikoreduktion; CAS: Completer Analysis Set; CHW: Cui, Hung, Wang; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa, EB: Epidermolysis bullosa; eCRF: elektronisches Case Report Form; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PPS: Per-Protocol Set; RR: Relatives Risiko</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Wundverschluss“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EASE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Wundverschluss“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Wundverschluss“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zielwunden

Tabelle 4-21: Ergebnisse für „Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (45 Tage, klinische Beurteilung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (45 Tage, klinische Beurteilung)					
n (%)	108 (100)	113 (100)	1,44 [1,013; 2,051]	1,85 [1,028; 3,337]	0,13 [0,008; 0,248]
Ja (%)	45 (42)	33 (29)	0,0422	0,0403	0,0369
Nein (%)	63 (58)	80 (71)			
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (45 Tage, Patientenbeurteilung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (45 Tage, Patientenbeurteilung)					
n (%)	108 (100)	113 (100)	1,45 [1,046; 2,019]	1,98 [1,092; 3,589]	0,14 [0,020; 0,258]
Ja (%)	48 (44)	35 (31)	0,0259	0,0245	0,0217
Nein (%)	60 (56)	78 (69)			
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 4-23: Ergebnisse für „Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (45 Tage, verblindete Bewertung von Wundfotografien)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (45 Tage, verblindete Bewertung von Wundfotografien)					
n (%)	108 (100)	113 (100)	1,46 [1,033; 2,077]	1,91 [1,063; 3,421]	0,14 [0,015; 0,256]
Ja (%)	46 (43)	33 (29)	0,0323	0,0304	0,0279
Nein (%)	62 (57)	80 (71)			
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Die Beurteilung des ersten vollständigen Wundverschlusses innerhalb von 45 Tagen zeigte für Filsuvez Gel einen klinisch relevanten Vorteil gegenüber Kontrollgel. Dieser Behandlungsunterschied war unabhängig von der Methode der Beurteilung (klinische Beurteilung durch den Prüfarzt, Patientenbeurteilung und verblindete Bewertung anhand von Wundfotografien).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (90 Tage, klinische Beurteilung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel			
N	108	113	RR	OR	ARR
Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (90 Tage, klinische Beurteilung)					
n (%)	108 (100)	113 (100)	1,14 [0,863; 1,497]	1,29 [0,746; 2,242]	0,06 [-0,068; 0,187]
Ja (%)	54 (50)	50 (44)	0,3634	0,3594	0,3577
Nein (%)	54 (50)	63 (56)			
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Nach 90 Tagen zeigte sich in Bezug auf den ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde anhand von klinischer Beurteilung durch den Prüfarzt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde (Tag 90, klinische Beurteilung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Proportional Hazard Annahme
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
N	108	113	-
Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde (Tag 90, klinische Beurteilung)			
n (%)	108 (100)	113 (100)	0,2028 1,20 [0,812; 1,766] 0,3616
Ereignisse (%)	54 (50)	50 (44)	
[Min; Max] (Monate)	[0,33; 3,22]	[0,20; 3,22]	
10. Perzentil (Monate)	0,49	0,59	
25. Perzentil (Monate)	1,05	1,48	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Monate)	3,02 [1,643; NA]	3,09 [2,530; NA]	
75. Perzentil (Monate)	NA	NA	
90. Perzentil (Monate)	NA	NA	
<p>^aDas präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-KI basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable, stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße (cm²)“. Der p-Wert basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße (cm²)“. Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not Applicable (nicht zutreffend)</p>			

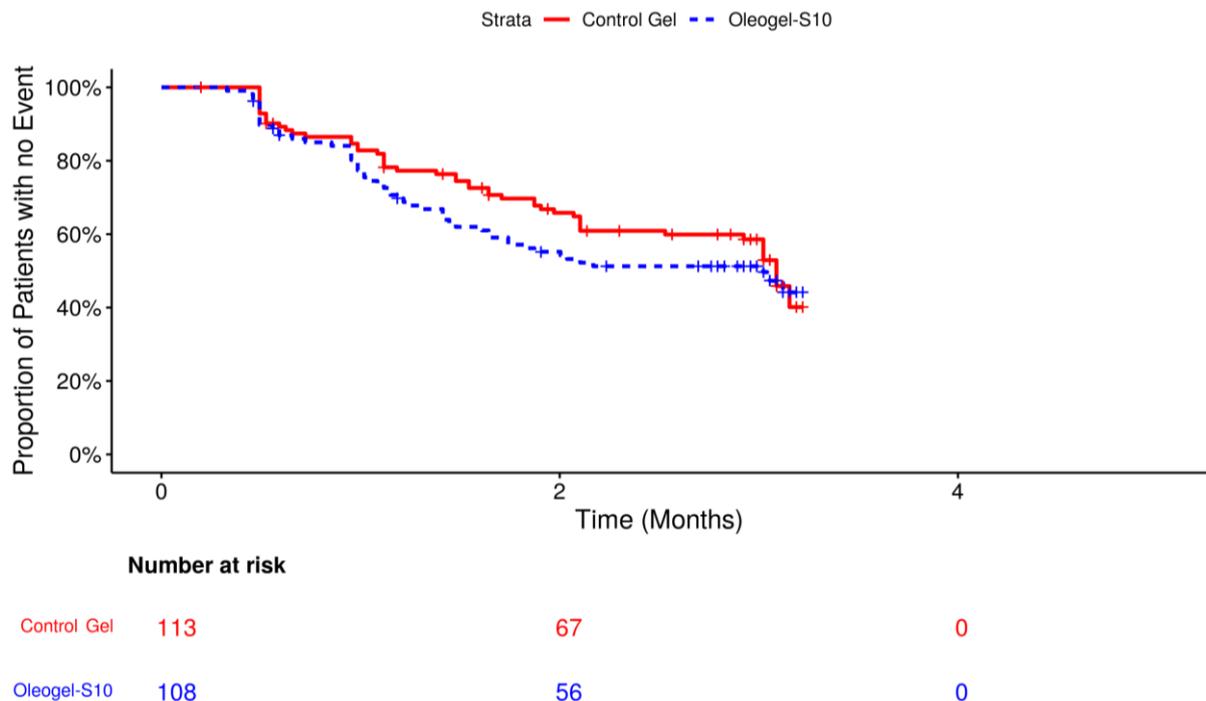


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde (Tag 90, klinische Beurteilung)

Die Analyse der Zeit bis zum ersten vollständigen Wundverschluss zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Filsuvez Gel-Arm und dem Kontrollgel-Arm.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Wundstatus – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunktes „Wundstatus“

Studie	Operationalisierung
EASE	<p>Der Wundstatus wurde anhand der Patientenzahl in der jeweiligen Behandlungsgruppe erfasst.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der Wundstatus wurde anhand der EB-Zielwunde (Oberflächliche EB-Wunde 10 – 50 cm² groß, ≥ 21 Tage und < 9 Monate alt) ermittelt.</p> <p>Die Beurteilung des Wundstatus erfolgte mittels (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Wundverschluss“ für Details):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Beurteilung durch den Prüfarzt • Klinische Beurteilung verblindeter Wundfotografien • Beurteilung durch den Patienten <p>Folgende Kategorien des Wundstatus wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlossen • Nicht geschlossen <ul style="list-style-type: none"> ○ Unverändert gegenüber Baseline ○ Verbessert gegenüber Baseline ○ Verschlechtert gegenüber Baseline • Nicht beurteilt • Fehlend <p><u>Population</u></p> <p>Für die Auswertung der Wirksamkeit von Filsuvez Gel wurde das FAS herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Der Wundstatus wurde zwischen Baseline und Tag 90 der doppelblinden Phase der Studie bewertet. Die klinische Beurteilung erfolgte an Tag 14, 30, 45, 60 und 90 der doppelblinden Phase. Die Beurteilung durch den Patienten erfolgte an Tag 7, 14, 30, 45, 60 und 90 der doppelblinden Phase.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit Wundstatus „geschlossen“, „verbessert gegenüber Baseline“ sowie RR, OR und ARR einschließlich des 95 %-KI. Der Anteil von Patienten mit Wundstatus „geschlossen“ und „verbessert gegenüber Baseline“ der EB-Zielwunde wird mittels CMH-Test verglichen, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße (zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,05). Die finale statistische Auswertung enthält zusätzlich eine CHW-Korrektur.</p> <p>Die Analyse der Wundfotografien erfolgt mittels ANCOVA und Wilcoxon-Rangsummentest mit van Elteren-Erweiterung stratifiziert nach EB-Ausprägung.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; ARR: Absolute Risikoreduktion; CHW: Cui, Hung, Wang; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Wundstatus“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EASE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Wundstatus“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Wundstatus“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zielwunden

Tabelle 4-28: Ergebnisse für „Zielwundenstatus – geschlossen oder verbessert gegenüber Baseline (pro Visite, Patientenbeurteilung)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Zielwundenstatus - geschlossen oder verbessert gegenüber Baseline (pro Visite, Patientenbeurteilung)					
Tag 14	86 (80 %)	86 (76 %)	1,04 [0,898; 1,208] 0,5900	1,19 [0,638; 2,213] 0,5863	0,03 [-0,082; 0,145] 0,5844
Tag 30	80 (74 %)	71 (63 %)	1,17 [0,975; 1,406] 0,0907	1,65 [0,928; 2,947] 0,0878	0,11 [-0,015; 0,229] 0,0843
Tag 45	64 (59 %)	67 (59 %)	1,00 [0,800; 1,252] 0,9918	1,00 [0,589; 1,708] 0,9917	0,00 [-0,131; 0,132] 0,9917
Tag 60	64 (59 %)	61 (54 %)	1,10 [0,869; 1,398] 0,4225	1,24 [0,733; 2,101] 0,4214	0,05 [-0,078; 0,188] 0,4200
Tag 90	53 (49 %)	53 (47 %)	1,05 [0,796; 1,384] 0,7316	1,10 [0,647; 1,859] 0,7321	0,02 [-0,109; 0,156] 0,7320
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Die Analyse des Anteils der Patienten mit Zielwunden, die geschlossen oder gegenüber Baseline verbessert waren, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für „Prozentuale Veränderung der Zielwundengröße (pro Visite, verblindete Bewertung von Wundfotografien)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Prozentuale Veränderung der Zielwundengröße (pro Visite, verblindete Bewertung von Wundfotografien)			
Baseline			
n/N (%)	100/108 (93)	108/113 (96)	-
MW (SD)	17,61 (17,673)	17,78 (12,149)	
Änderung zu Tag 7			
n/N (%)	45/108 (42)	44/113 (39)	Hedges` g 0,05 [-0,363; 0,468] 0,8031
MW (SD)	-24,19 (85,661)	-27,84 (44,288)	
LS MW (SE)	-26,04 (18,101)	-31,20 (16,643)	LS MD 5,16 [-25,187; 35,503] 0,7361
95 %-KI	-62,058; 9,970	-64,316; 1,912	
Änderung zu Tag 14			
n/N (%)	95/108 (88)	104/113 (92)	Hedges` g -0,16 [-0,440; 0,117] 0,2564
MW (SD)	-49,78 (51,524)	-38,80 (79,790)	
LS MW (SE)	-34,34 (10,095)	-22,99 (9,585)	LS MD -11,35 [-30,222; 7,531] 0,2373
95 %-KI	-54,249; -14,426	-41,897; -4,085	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	93/108 (86)	98/113 (87)	Hedges` g -0,24
MW (SD)	-54,96 (56,073)	-38,13 (78,618)	[-0,529; 0,040] 0,0925
LS MW (SE)	-44,89 (10,997)	-28,34 (10,193)	LS MD -16,54
95 %-KI	-66,585; -23,191	-48,455; -8,231	[-36,281; 3,191] 0,0998
Änderung zu Tag 45			
n/N (%)	82/108 (76)	94/113 (83)	Hedges` g -0,16
MW (SD)	-54,65 (57,793)	-42,95 (80,149)	[-0,462; 0,132] 0,2761
LS MW (SE)	-36,75 (10,976)	-28,23 (10,697)	LS MD -8,52
95 %-KI	-58,415; -15,076	-49,347; -7,111	[-29,639; 12,607] 0,4272
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	83/108 (77)	92/113 (81)	Hedges` g -0,14
MW (SD)	-57,61 (55,110)	-49,03 (68,084)	[-0,434; 0,160] 0,3657
LS MW (SE)	-48,03 (9,661)	-40,77 (9,115)	LS MD -7,26
95 %-KI	-67,103; -28,956	-58,766; -22,775	[-26,024; 11,506] 0,4461
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	74/108 (69)	81/113 (72)	Hedges` g -0,06
MW (SD)	-53,73 (83,183)	-48,73 (71,492)	[-0,380; 0,251] 0,6887
LS MW (SE)	-59,29 (13,279)	-53,97 (12,563)	LS MD -5,32
95 %-KI	-85,532; -33,048	-78,797; -29,142	[-30,495; 19,854] 0,6768

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-

^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse

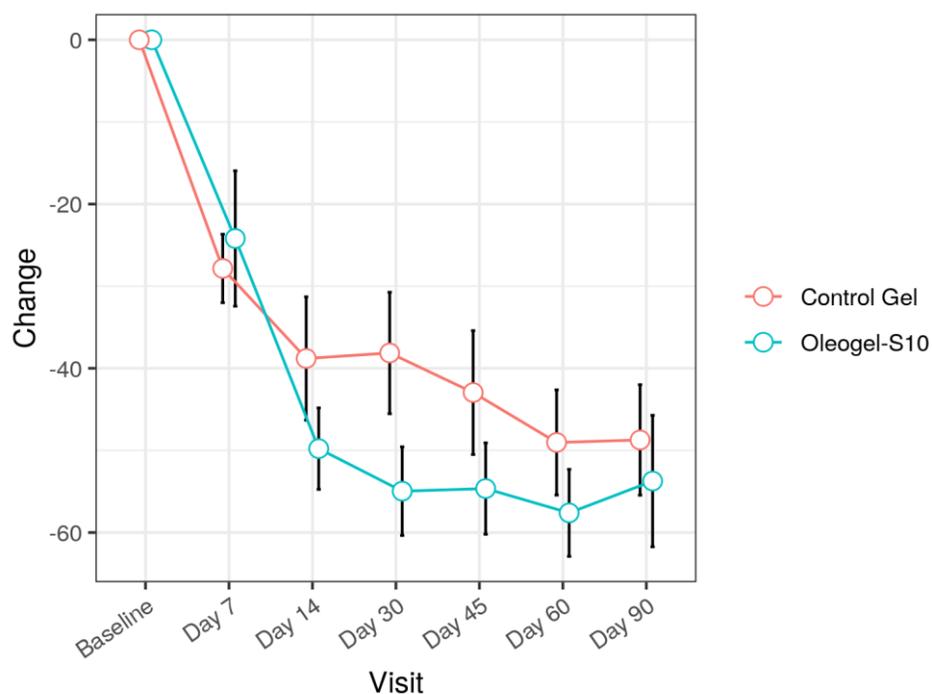


Abbildung 4-4: Prozentuale Veränderung der Zielwundengröße (pro Visite, verblindete Bewertung von Wundfotografien) Mittelwertveränderungsplot

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für die Veränderung der Zielwundengröße.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Wundinfektionen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunktes „Wundinfektionen“

Studie	Operationalisierung
EASE	<p>Wundinfektionen wurden anhand von Wundinfektions-UE und/oder der Verwendung topischer und/oder systemischer Antibiotika in Verbindung mit einer Wundinfektion erfasst. Dabei wurde zwischen Inzidenz und Schwere von Wundinfektionen unterschieden.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Eine Wundinfektion wurde erfasst, wenn folgende Kriterien zutrafen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Patient hatte ein UE mit LLT nach MedDRA, welches auf eine Wundinfektion hinwies: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wundinfektion ○ Wundkomplikation ○ Wundgeruch ○ Superinfektion ○ Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ○ Infektion mit Staphylokokken • Der Patient hatte nachweislich Antibiotika genommen <ul style="list-style-type: none"> ○ Topisch, oral, intravenös, anderer Verabreichungsweg ○ Die Indikation deutete auf die Behandlung einer Wundinfektion hin, z. B. u. a. mit einer der folgenden Angaben: Wunde, Infektion, Entzündung, Staphylokokken, Pseudokokken, Streptokokken, Bakterien, Antiseptikum, Desinfektion, Reinigung <p>Die Unterteilung der Wundinfektion nach Schwere erfolgte wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild • Moderat • Schwer • Lebensbedrohlich • Zum Tode führend <p><u>Population</u></p> <p>Für die Auswertung der Wirksamkeit von Filsuvez Gel wurde das FAS herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Wundinfektionen wurden zwischen Baseline und Tag 90 der doppelblinden Phase der Studie bewertet.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Inzidenz von Wundinfektionen bei den beiden Behandlungen wird verglichen mittels CMH-Test stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße.</p> <p>Die Schwere der Wundinfektion wird verglichen mittels zweiseitigem Wilcoxon Rangsummentest stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße (van Elteren Test).</p>

Studie	Operationalisierung
	CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set, LLT: Lowest Level Terms; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Wundinfektionen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EASE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Wundinfektionen“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Wundinfektionen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Zielwunden

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Anzahl der Infektionen der Zielwunde (Tag 90)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Anzahl der Infektionen der Zielwunde (Tag 90)					
n (%)	108 (100)	113 (100)	0,23 [0,026; 1,969]	0,22 [0,026; 1,918]	-0,03 [-0,073; 0,009]
Ja (%)	1 (1)	5 (4)	0,1787	0,1713	0,1289
Nein (%)	107 (99)	108 (96)			
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Das Risiko, eine Infektion der Zielwunde auszubilden, war unter Filsuvez Gel gegenüber Kontrollgel nicht statistisch signifikant verändert.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einer Infektion der Zielwunde gemäß Schweregrad (Tag 90)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einer Infektion der Zielwunde gemäß Schweregrad (Tag 90)					
Mild					
n (%)	108 (100)	113 (100)	NA [NA; NA]	NA	0,01 [-0,009; 0,027]
Ja (%)	1 (1)	0 (0)			0,3258
Nein (%)	107 (99)	113 (100)			

EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Moderat					
n (%)	108 (100)	113 (100)	NA		-0,03
Ja (%)	0 (0)	3 (3)	[NA; NA]		[-0,058; 0,003]
Nein (%)	108 (100)	110 (97)	NA		0,0724
Schwer					
n (%)	108 (100)	113 (100)	NA		-0,00
Ja (%)	0 (0)	1 (1)	[NA; NA]		[-0,017; 0,008]
Nein (%)	108 (100)	112 (99)	NA		0,4744
Lebensbedrohlich					
n (%)	108 (100)	113 (100)	NA		0,00
Ja (%)	0 (0)	0 (0)	[NA; NA]		[0,000; 0,000]
Nein (%)	108 (100)	113 (100)	NA		NaN
Tod durch Infektion der Zielwunde					
n (%)	108 (100)	113 (100)	NA		0,00
Ja (%)	0 (0)	0 (0)	[NA; NA]		[0,000; 0,000]
Nein (%)	108 (100)	113 (100)	NA		NaN
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not Applicable (nicht zutreffend); NaN: Not a Number (keine Zahl); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Die Untersuchung des Auftretens von Infektionen der Zielwunde nach Schweregrad zeigte keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.5 Morbidität: Häufigkeit des Wundauflagenwechsels

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunktes „Häufigkeit des Wundauflagenwechsels“

Studie	Operationalisierung
EASE	<p>Die Häufigkeit des Wundauflagenwechsels wurde für EB-Zielwunden zu jedem Wundauflagenwechsel im eCRF erfasst (nach Entfernen der Wundauflagen). Patienten wurden vom Prüfarzt dazu aufgefordert, mindestens alle 4 Tage die Wundauflage zu wechseln.</p> <p>Patienten durften während der Studie nicht haftende Wundauflagen gemäß ihrer individuellen Gewohnheiten verwenden [21], mit der Ausnahme von silberhaltigen Wundauflagen und Wundauflagen, die topische Emollienzen enthalten (z. B. Vaseline enthaltender Verbandsmull).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Häufigkeit des Wundauflagenwechsels pro Woche für Zielwunden wurde im eCRF erfasst.</p> <p><u>Population</u></p> <p>Für die Auswertung der Wirksamkeit von Filsuvez Gel wurde das FAS herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Die Häufigkeit des Wundauflagenwechsels wurde zwischen Baseline und Tag 90 der doppelblinden Phase der Studie erfasst.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wird mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; eCRF: elektronisches Case Report Form; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Häufigkeit des Wundauflagenwechsels“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EASE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Häufigkeit des Wundauflagenwechsels“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Häufigkeit des Wundauflagenwechsels“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Häufigkeit des Wundauflagenwechsels“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	106	112	-
Häufigkeit des Wundauflagenwechsels pro Woche			
Baseline			
n/N (%)	106/106 (100)	112/112 (100)	-
MW (SD)	4,81 (1,971)	5,04 (1,962)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	106	112	-
Änderung zu Tag 7			
n/N (%)	104/106 (98)	106/112 (95)	Hedges` g -0,21 [-0,478; 0,064] 0,1346
MW (SD)	-0,05 (1,148)	0,22 (1,476)	
LS MW (SE)	-0,22 (0,191)	0,15 (0,178)	LS MD -0,37 [-0,704; -0,029] 0,0336
95 %-KI	-0,592; 0,160	-0,201; 0,501	
Änderung zu Tag 14			
n/N (%)	104/106 (98)	106/112 (95)	Hedges` g -0,22 [-0,496; 0,047] 0,1051
MW (SD)	-0,20 (1,350)	0,15 (1,678)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,209)	0,20 (0,201)	LS MD -0,37 [-0,767; 0,022] 0,0641
95 %-KI	-0,589; 0,236	-0,200; 0,593	
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	99/106 (93)	103/112 (92)	Hedges` g -0,22 [-0,495; 0,058] 0,1220
MW (SD)	-0,26 (1,439)	0,07 (1,550)	
LS MW (SE)	-0,30 (0,206)	0,08 (0,198)	LS MD -0,38 [-0,778; 0,010] 0,0563
95 %-KI	-0,709; 0,105	-0,309; 0,472	
Änderung zu Tag 45			
n/N (%)	100/106 (94)	100/112 (89)	Hedges` g -0,36 [-0,639; -0,080] 0,0118
MW (SD)	-0,36 (1,538)	0,15 (1,296)	
LS MW (SE)	-0,43 (0,188)	0,12 (0,181)	LS MD -0,56 [-0,916; -0,195] 0,0027
95 %-KI	-0,805; -0,063	-0,236; 0,478	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	106	112	-
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	98/106 (92)	97/112 (87)	Hedges' g -0,33
MW (SD)	-0,39 (1,607)	0,10 (1,307)	[-0,615; -0,050] 0,0211
LS MW (SE)	-0,46 (0,207)	0,07 (0,206)	LS MD -0,53
95 %-KI	-0,867; -0,051	-0,335; 0,476	[-0,907; -0,152] 0,0062
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	101/106 (95)	105/112 (94)	Hedges' g -0,35
MW (SD)	-0,51 (1,647)	0,04 (1,554)	[-0,621; -0,070] 0,0139
LS MW (SE)	-0,65 (0,213)	-0,03 (0,204)	LS MD -0,62
95 %-KI	-1,068; -0,229	-0,429; 0,375	[-1,025; -0,218] 0,0027
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

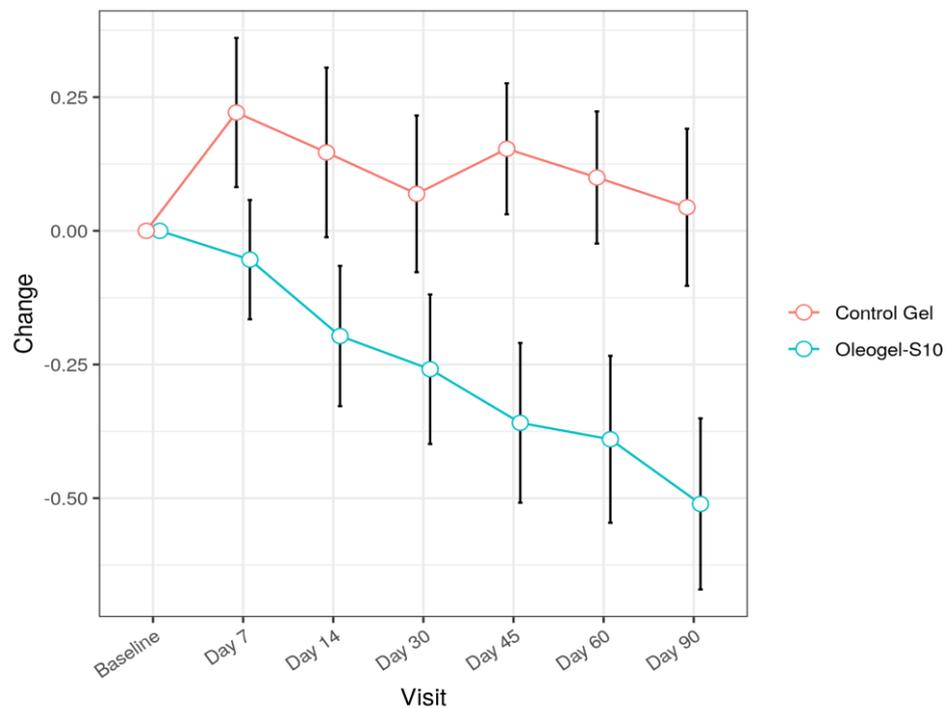


Abbildung 4-5: Häufigkeit des Wundauflagenwechsels pro Woche Mittelwertveränderungsplot

Die Häufigkeit des Wundauflagenwechsels pro Woche war ab Tag 45 statistisch signifikant verringert zugunsten von Filsuvez Gel. Diese statistisch signifikante Reduktion der Häufigkeit des Wundauflagenwechsels nach Filsuvez Gel-Behandlung setzte sich nach Tag 45 fort und konnte auch an Tag 60 und Tag 90 beobachtet werden. Die Ergebnisse lagen jedoch innerhalb des Bereiches, der als klinisch nicht relevant angesehen wird.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.6 Morbidität: BSAP – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Operationalisierung des Endpunktes „BSAP“

Studie	Operationalisierung
EASE	<p>Der prozentuale Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche (BSAP) wurde mittels Lund-Browder-Diagramm durch einen Prüfarzt als zentraler sekundärer Wirksamkeitsendpunkt erfasst.</p> <p><u>Instrument</u></p> <p>Das Lund-Browder-Diagramm bestand aus einer Abbildung der Vorder- und Rückseite des Körpers, in die der Prüfarzt die oberflächlichen EB-Wunden für den jeweiligen Patienten einzeichnete. Auf Basis dieser Zeichnung wurden sog. regionale BSAP, d. h. der prozentuale Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche für die Regionen Kopf und Nacken, Arme (Ober-, Unterarme und Hände), Rumpf (anterior, posterior) und Beine (Oberschenkel, Unterschenkel und Füße), errechnet. Auf Basis dieser regionalen BSAP wurde in Summe ein Gesamt-BSAP errechnet.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die gesamte prozentual betroffene Körperoberfläche wurde mittels Lund-Browder-Diagramm als Gesamtscore der Werte von neun anatomischen Regionen vom Prüfarzt erfasst: Kopf und Hals, Oberarme, Unterarme, Hände, Rumpf (anterior), Rumpf (posterior), Oberschenkel, Unterschenkel, Füße.</p> <p><u>Population</u></p> <p>Für die Auswertung der Wirksamkeit von Filsuvez Gel wurde das FAS herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Der BSAP wurde zwischen Baseline und Tag 90 der doppelblinden Phase der Studie bewertet. Die Beurteilung erfolgte an Tag 0, 30, 60 und 90 der doppelblinden Phase.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Veränderung des BSAP gegenüber Baseline zu jeder Visite wird mittels ANCOVA verglichen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe, EB-Ausprägung und Zielwundengröße zu Baseline als feste Effekte mit dem BSAP zu Baseline als Kovariate. Es werden die 95 %-KI für die LS Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen berechnet.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; BSAP: Body Surface Area Percentage (prozentualer Anteil der Körperoberfläche); EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „BSAP“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EASE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „BSAP“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „BSAP“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „BSAP (Gesamt)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
BSAP (Gesamt)			
Baseline			
n/N (%)	103/108 (95)	104/113 (92)	-
MW (SD)	11,97 (9,977)	12,20 (12,246)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	97/108 (90)	97/113 (86)	Hedges` g 0,00
MW (SD)	-2,62 (7,139)	-2,65 (6,534)	[-0,278; 0,285] 0,9801
LS MW (SE)	-2,25 (0,827)	-1,97 (0,769)	LS MD -0,28
95 %-KI	-3,885; -0,621	-3,490; -0,457	[-1,781; 1,222] 0,7140
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	91/108 (84)	95/113 (84)	Hedges` g -0,15
MW (SD)	-2,95 (8,188)	-1,69 (8,939)	[-0,434; 0,141] 0,3183
LS MW (SE)	-1,56 (1,180)	0,01 (1,100)	LS MD -1,58
95 %-KI	-3,893; 0,765	-2,159; 2,182	[-3,547; 0,396] 0,1165
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	85/108 (79)	84/113 (74)	Hedges` g -0,23
MW (SD)	-4,39 (7,043)	-2,54 (8,905)	[-0,532; 0,073] 0,1377
LS MW (SE)	-3,86 (0,849)	-2,51 (0,811)	LS MD -1,36
95 %-KI	-5,541; -2,189	-4,109; -0,906	[-2,953; 0,239] 0,0950
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

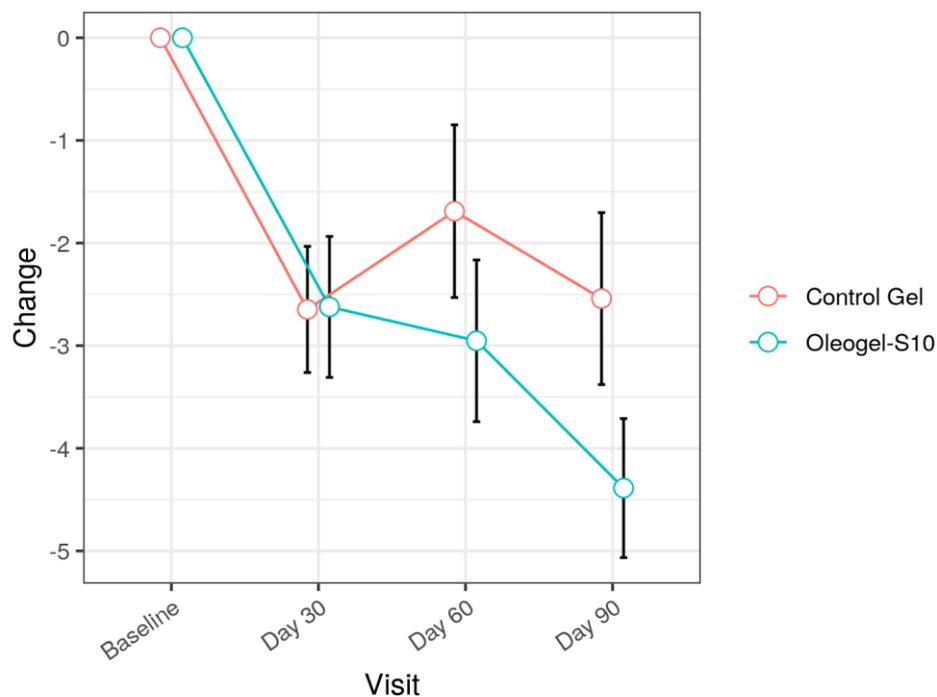


Abbildung4-6: BSAP (Gesamt) Mittelwertveränderungsplot

Die Analyse der durch Wunden betroffenen Körperoberfläche unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „BSAP Kopf & Hals“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
BSAP Kopf & Hals			
Baseline			
n/N (%)	103/108 (95)	104/113 (92)	-
MW (SD)	0,88 (1,378)	0,85 (1,329)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	97/108 (90)	97/113 (86)	Hedges` g -0,25
MW (SD)	-0,31 (1,184)	-0,04 (0,939)	[-0,537; 0,028] 0,0778
LS MW (SE)	-0,33 (0,128)	-0,06 (0,119)	LS MD -0,27
95 %-KI	-0,585; -0,080	-0,293; 0,176	[-0,506; -0,042] 0,0211
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	91/108 (84)	95/113 (84)	Hedges` g -0,22
MW (SD)	-0,26 (1,313)	0,02 (1,291)	[-0,505; 0,071] 0,1400
LS MW (SE)	-0,38 (0,187)	-0,14 (0,174)	LS MD -0,24
95 %-KI	-0,748; -0,009	-0,482; 0,203	[-0,552; 0,073] 0,1329
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	85/108 (79)	84/113 (74)	Hedges` g -0,28
MW (SD)	-0,43 (1,259)	0,06 (2,043)	[-0,587; 0,019] 0,0663
LS MW (SE)	-0,41 (0,215)	-0,04 (0,206)	LS MD -0,37
95 %-KI	-0,838; 0,012	-0,446; 0,367	[-0,779; 0,032] 0,0706
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

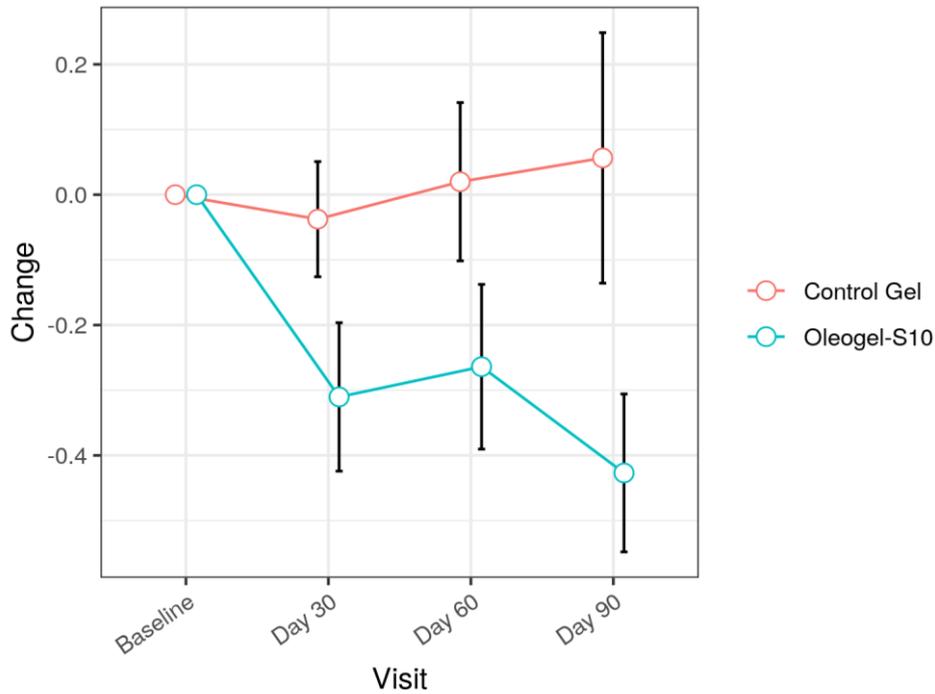


Abbildung 4-7: BSAP Kopf & Hals Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „BSAP Oberarme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
BSAP Oberarme			
Baseline			
n/N (%)	102/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	0,92 (1,412)	0,92 (1,470)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	96/108 (89)	97/113 (86)	Hedges` g -0,02
MW (SD)	-0,25 (1,106)	-0,22 (0,841)	[-0,304; 0,260] 0,8796
LS MW (SE)	-0,32 (0,121)	-0,28 (0,112)	LS MD -0,04
95 %-KI	-0,559; -0,081	-0,505; -0,062	[-0,256; 0,183] 0,7444
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	90/108 (83)	95/113 (84)	Hedges` g -0,00
MW (SD)	-0,27 (1,203)	-0,26 (1,115)	[-0,291; 0,286] 0,9858
LS MW (SE)	-0,31 (0,129)	-0,27 (0,120)	LS MD -0,04
95 %-KI	-0,565; -0,055	-0,506; -0,032	[-0,257; 0,175] 0,7088
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	84/108 (78)	84/113 (74)	Hedges` g -0,17
MW (SD)	-0,36 (1,145)	-0,18 (1,020)	[-0,470; 0,136] 0,2799
LS MW (SE)	-0,34 (0,108)	-0,23 (0,104)	LS MD -0,11
95 %-KI	-0,553; -0,125	-0,430; -0,021	[-0,318; 0,091] 0,2734
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

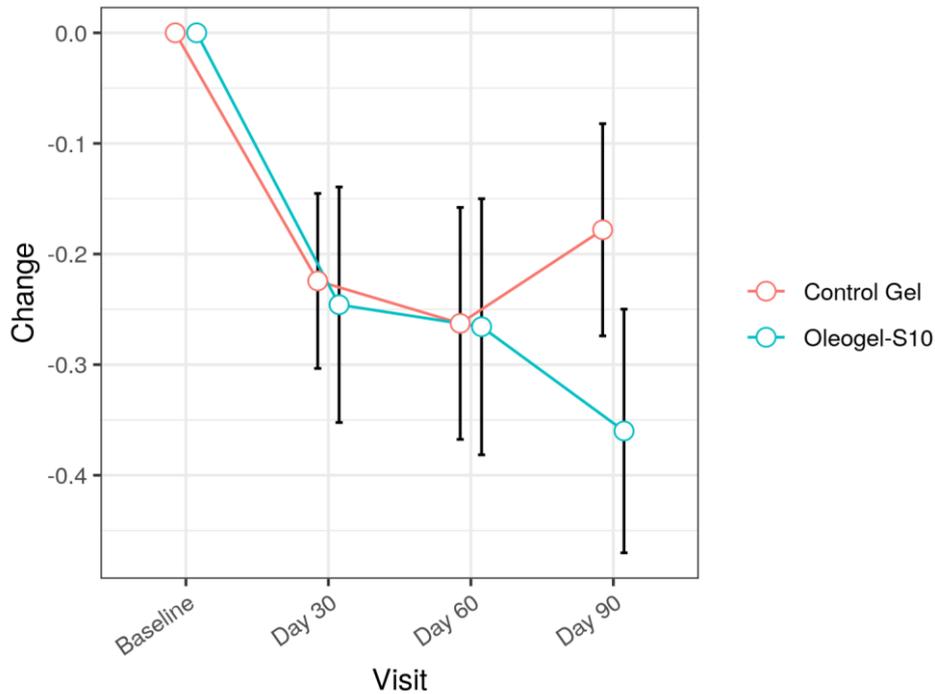


Abbildung 4-8: BSAP Oberarme Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „BSAP Unterarme“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
BSAP Unterarme			
Baseline			
n/N (%)	102/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	0,69 (0,895)	0,82 (1,218)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	96/108 (89)	97/113 (86)	Hedges` g 0,06
MW (SD)	-0,17 (0,621)	-0,21 (0,700)	[-0,222; 0,343] 0,6734
LS MW (SE)	-0,19 (0,077)	-0,17 (0,071)	LS MD -0,02
95 %-KI	-0,342; -0,037	-0,310; -0,027	[-0,161; 0,120] 0,7727
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	90/108 (83)	95/113 (84)	Hedges` g 0,21
MW (SD)	-0,10 (0,664)	-0,28 (0,941)	[-0,076; 0,502] 0,1481
LS MW (SE)	-0,13 (0,107)	-0,22 (0,099)	LS MD 0,09
95 %-KI	-0,345; 0,077	-0,416; -0,025	[-0,092; 0,266] 0,3399
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	84/108 (78)	84/113 (74)	Hedges` g 0,04
MW (SD)	-0,26 (0,711)	-0,30 (0,876)	[-0,258; 0,347] 0,7727
LS MW (SE)	-0,22 (0,086)	-0,29 (0,082)	LS MD 0,07
95 %-KI	-0,394; -0,054	-0,456; -0,130	[-0,093; 0,231] 0,4003
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

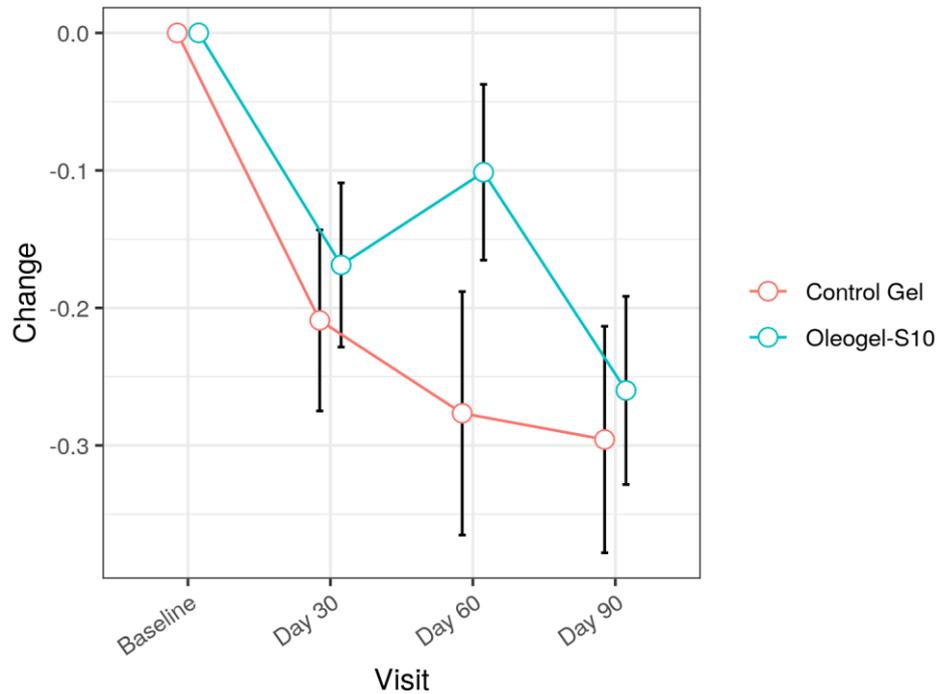


Abbildung 4-9: BSAP Unterarme Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „BSAP Hände“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
BSAP Hände			
Baseline			
n/N (%)	102/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	0,59 (1,199)	0,54 (0,846)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	96/108 (89)	97/113 (86)	Hedges` g -0,18
MW (SD)	-0,29 (1,026)	-0,13 (0,665)	[-0,464; 0,101] 0,2078
LS MW (SE)	-0,24 (0,084)	-0,13 (0,078)	LS MD -0,11
95 %-KI	-0,404; -0,072	-0,282; 0,026	[-0,262; 0,043] 0,1581
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	90/108 (83)	95/113 (84)	Hedges` g -0,13
MW (SD)	-0,27 (1,230)	-0,14 (0,875)	[-0,415; 0,162] 0,3906
LS MW (SE)	-0,12 (0,114)	-0,08 (0,106)	LS MD -0,04
95 %-KI	-0,349; 0,102	-0,290; 0,130	[-0,235; 0,148] 0,6544
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	83/108 (77)	84/113 (74)	Hedges` g -0,17
MW (SD)	-0,30 (1,080)	-0,13 (0,760)	[-0,478; 0,129] 0,2604
LS MW (SE)	-0,08 (0,088)	-0,09 (0,085)	LS MD 0,01
95 %-KI	-0,253; 0,096	-0,257; 0,078	[-0,157; 0,179] 0,8961
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

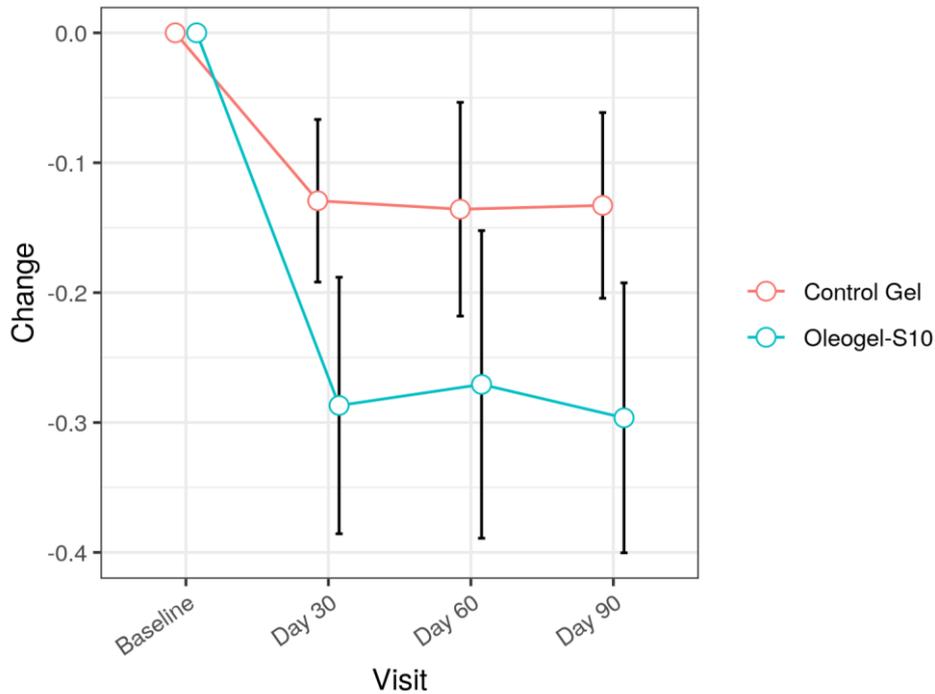


Abbildung 4-10: BSAP Hände Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „BSAP Rumpf (anterior)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
BSAP Rumpf (anterior)			
Baseline			
n/N (%)	102/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	1,29 (2,141)	1,07 (1,576)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	97/108 (90)	97/113 (86)	Hedges` g -0,05
MW (SD)	-0,23 (1,282)	-0,17 (0,980)	[-0,333; 0,230] 0,7200
LS MW (SE)	-0,12 (0,145)	-0,10 (0,135)	LS MD -0,03
95 %-KI	-0,410; 0,162	-0,361; 0,170	[-0,292; 0,234] 0,8282
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	91/108 (84)	95/113 (84)	Hedges` g -0,36
MW (SD)	-0,46 (1,195)	-0,02 (1,212)	[-0,655; -0,075] 0,0137
LS MW (SE)	-0,16 (0,162)	0,23 (0,151)	LS MD -0,39
95 %-KI	-0,477; 0,163	-0,065; 0,530	[-0,660; -0,118] 0,0052
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	84/108 (78)	84/113 (74)	Hedges` g -0,25
MW (SD)	-0,35 (0,958)	-0,11 (0,988)	[-0,551; 0,057] 0,1107
LS MW (SE)	-0,20 (0,138)	-0,08 (0,128)	LS MD -0,12
95 %-KI	-0,470; 0,076	-0,331; 0,175	[-0,366; 0,128] 0,3420
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

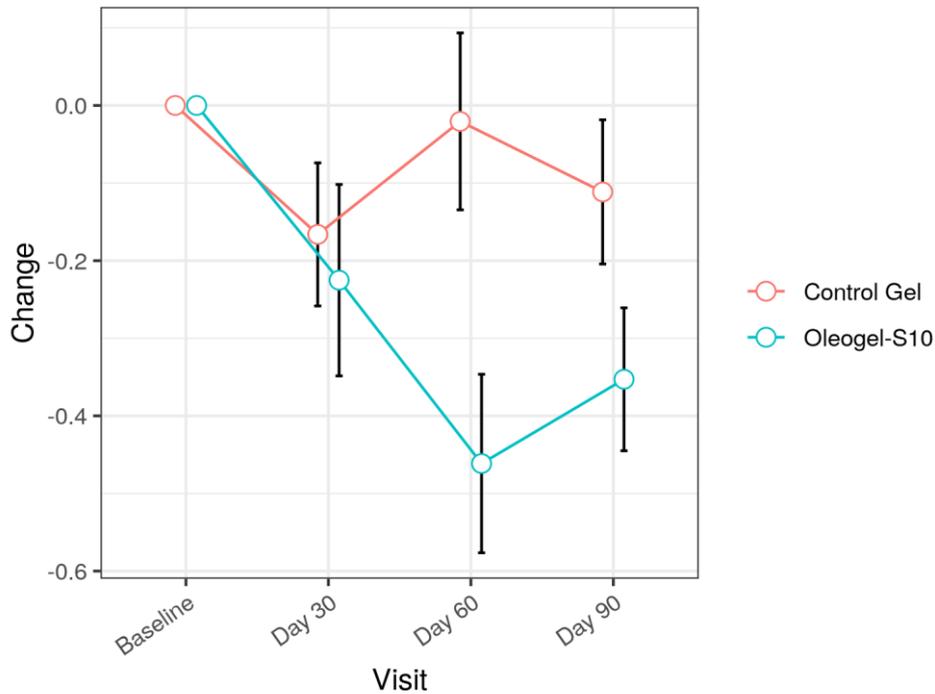


Abbildung 4-11: BSAP Rumpf (anterior) Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „BSAP Rumpf (posterior)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
BSAP Rumpf (posterior)			
Baseline			
n/N (%)	102/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	2,22 (2,773)	2,08 (2,851)	-

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	97/108 (90)	97/113 (86)	Hedges` g 0,17
MW (SD)	-0,31 (1,461)	-0,55 (1,445)	[-0,117; 0,447] 0,2503
LS MW (SE)	-0,23 (0,190)	-0,45 (0,176)	LS MD 0,22
95 %-KI	-0,605; 0,144	-0,795; -0,100	[-0,127; 0,561] 0,2151
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	91/108 (84)	95/113 (84)	Hedges` g -0,17
MW (SD)	-0,37 (1,553)	-0,10 (1,612)	[-0,456; 0,120] 0,2527
LS MW (SE)	-0,27 (0,261)	0,03 (0,242)	LS MD -0,30
95 %-KI	-0,788; 0,241	-0,452; 0,505	[-0,736; 0,135] 0,1755
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	84/108 (78)	84/113 (74)	Hedges` g -0,07
MW (SD)	-0,46 (1,499)	-0,34 (1,859)	[-0,376; 0,229] 0,6321
LS MW (SE)	-0,39 (0,238)	-0,24 (0,220)	LS MD -0,15
95 %-KI	-0,856; 0,083	-0,673; 0,196	[-0,570; 0,274] 0,4895
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

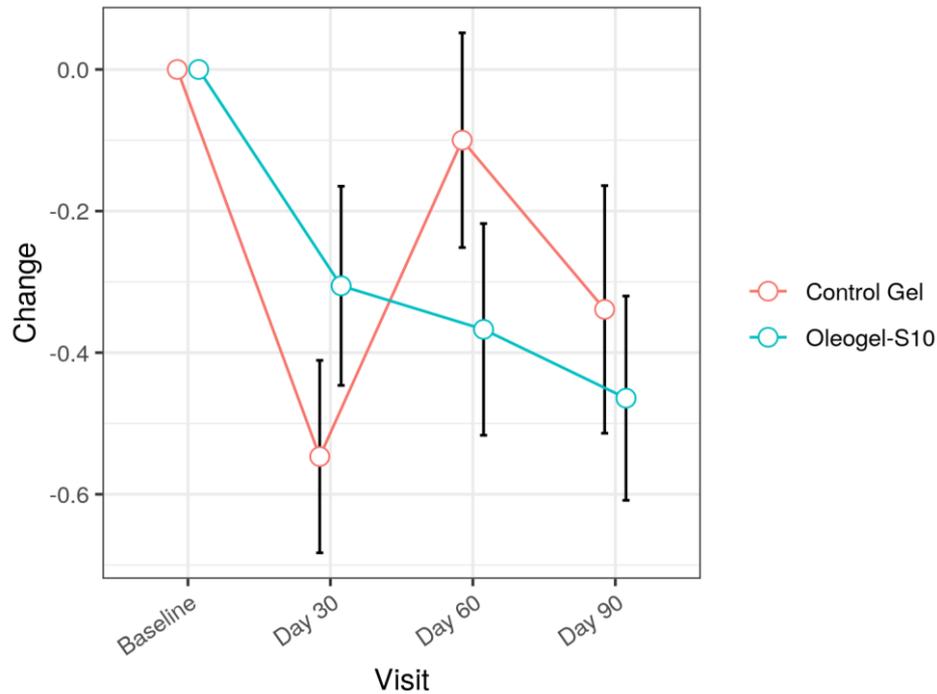


Abbildung 4-12: BSAP Rumpf (posterior) Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „BSAP Oberschenkel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
BSAP Oberschenkel			
Baseline			
n/N (%)	102/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	2,30 (2,874)	2,51 (3,482)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	97/108 (90)	97/113 (86)	Hedges` g -0,08 [-0,365; 0,198] 0,5603
MW (SD)	-0,56 (1,995)	-0,40 (1,687)	
LS MW (SE)	-0,55 (0,239)	-0,32 (0,222)	LS MD -0,23 [-0,667; 0,200] 0,2890
95 %-KI	-1,023; -0,080	-0,757; 0,120	
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	91/108 (84)	95/113 (84)	Hedges` g -0,10 [-0,387; 0,188] 0,4977
MW (SD)	-0,50 (2,033)	-0,28 (2,192)	
LS MW (SE)	-0,20 (0,301)	0,12 (0,282)	LS MD -0,32 [-0,819; 0,186] 0,2153
95 %-KI	-0,790; 0,399	-0,435; 0,677	
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	84/108 (78)	84/113 (74)	Hedges` g -0,09 [-0,390; 0,215] 0,5711
MW (SD)	-0,69 (2,431)	-0,48 (2,439)	
LS MW (SE)	-0,47 (0,304)	-0,24 (0,281)	LS MD -0,24 [-0,777; 0,303] 0,3867
95 %-KI	-1,075; 0,125	-0,793; 0,318	
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

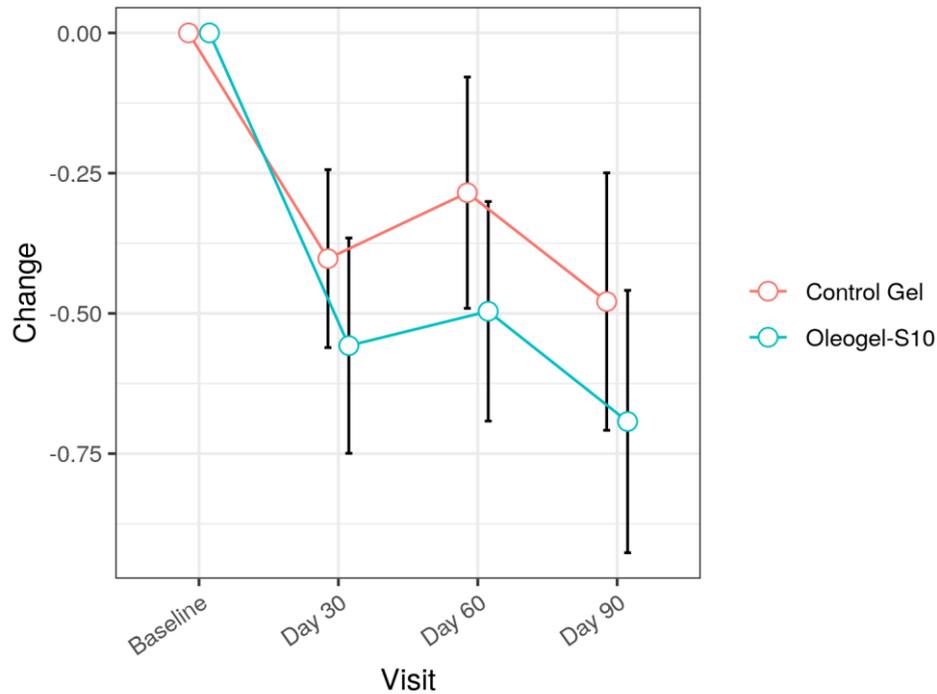


Abbildung 4-13: BSAP Oberschenkel Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „BSAP Unterschenkel“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
BSAP Unterschenkel			
Baseline			
n/N (%)	102/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	2,17 (2,258)	2,52 (2,750)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	97/108 (90)	97/113 (86)	Hedges` g 0,21
MW (SD)	-0,26 (2,038)	-0,70 (2,105)	[-0,070; 0,495] 0,1401
LS MW (SE)	0,04 (0,247)	-0,20 (0,231)	LS MD 0,24
95 %-KI	-0,451; 0,525	-0,657; 0,256	[-0,211; 0,687] 0,2980
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	91/108 (84)	95/113 (84)	Hedges` g -0,01
MW (SD)	-0,53 (2,062)	-0,50 (2,181)	[-0,301; 0,274] 0,9243
LS MW (SE)	-0,03 (0,273)	0,19 (0,257)	LS MD -0,23
95 %-KI	-0,575; 0,505	-0,314; 0,700	[-0,681; 0,225] 0,3214
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	84/108 (78)	84/113 (74)	Hedges` g -0,05
MW (SD)	-0,94 (1,638)	-0,84 (2,120)	[-0,357; 0,248] 0,7220
LS MW (SE)	-0,81 (0,174)	-0,62 (0,161)	LS MD -0,19
95 %-KI	-1,155; -0,468	-0,938; -0,301	[-0,501; 0,116] 0,2191
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

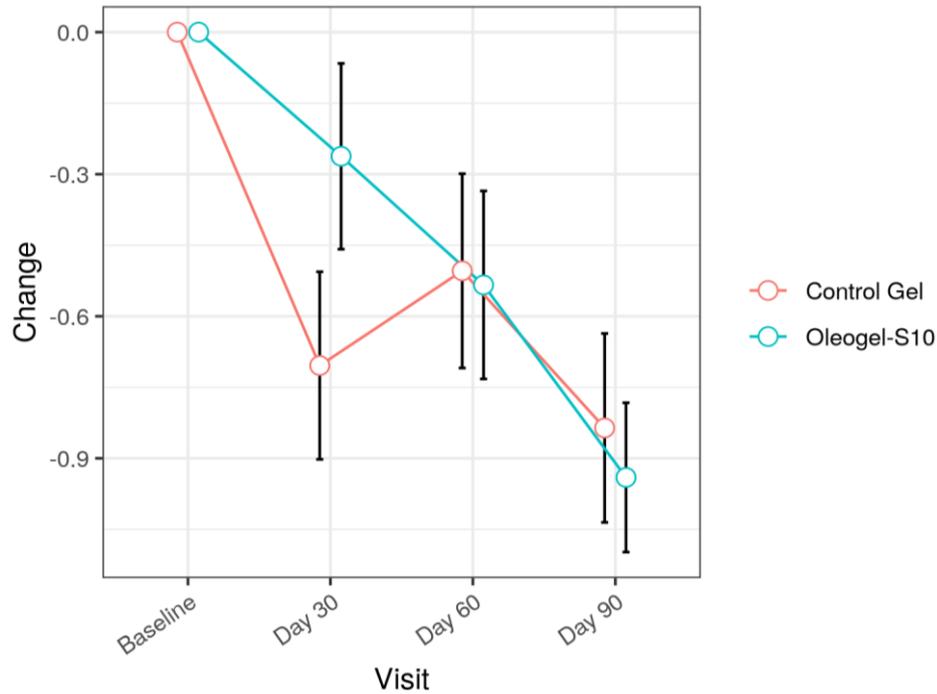


Abbildung 4-14: BSAP Unterschenkel Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „BSAP Füße“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
BSAP Füße			
Baseline			
n/N (%)	102/108 (94)	103/113 (91)	-
MW (SD)	0,83 (1,360)	0,88 (1,097)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	97/108 (90)	97/113 (86)	Hedges` g -0,09 [-0,375; 0,188] 0,5155
MW (SD)	-0,32 (1,124)	-0,23 (0,804)	
LS MW (SE)	-0,24 (0,114)	-0,14 (0,105)	LS MD -0,09 [-0,298; 0,110] 0,3642
95 %-KI	-0,459; -0,011	-0,349; 0,066	
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	91/108 (84)	94/113 (83)	Hedges` g -0,16 [-0,448; 0,130] 0,2807
MW (SD)	-0,31 (1,255)	-0,12 (1,035)	
LS MW (SE)	0,07 (0,150)	0,23 (0,140)	LS MD -0,15 [-0,406; 0,097] 0,2264
95 %-KI	-0,224; 0,370	-0,049; 0,504	
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	84/108 (78)	84/113 (74)	Hedges` g -0,22 [-0,527; 0,080] 0,1487
MW (SD)	-0,46 (1,278)	-0,23 (0,715)	
LS MW (SE)	-0,17 (0,114)	-0,09 (0,105)	LS MD -0,08 [-0,281; 0,122] 0,4354
95 %-KI	-0,393; 0,058	-0,294; 0,119	
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

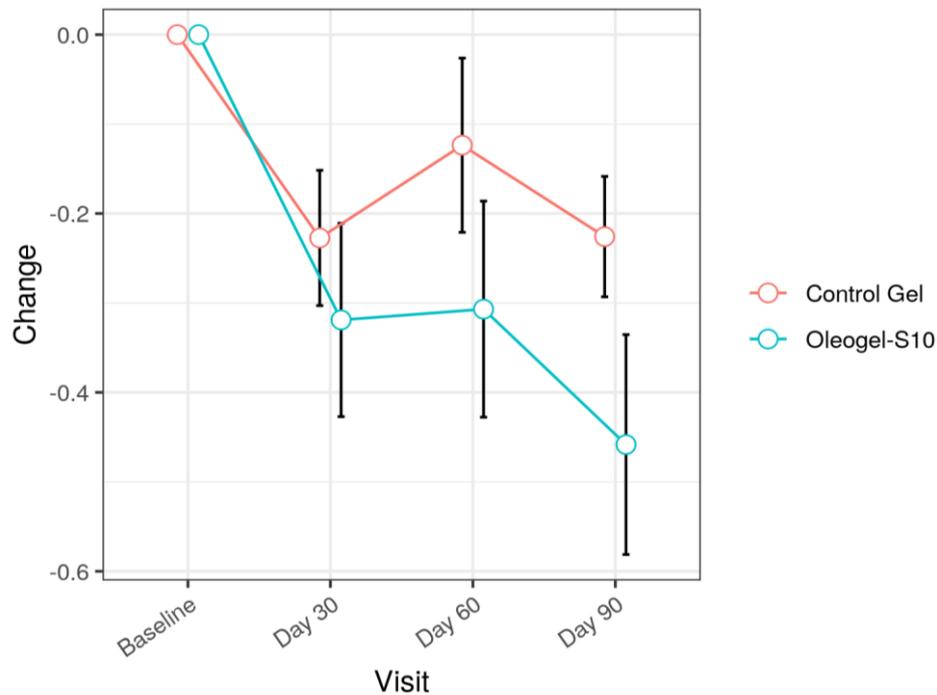


Abbildung 4-15: BSAP Füße Mittelwertveränderungsplot

Die Auswertung der von Wunden betroffenen Körperoberfläche für verschiedene Körperregionen zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und bestätigt somit die Auswertung des Gesamt-BSAP.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.7 Morbidität: EB-Aktivität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunktes „EB-Aktivität“

Studie	Operationalisierung
EASE	<p>Die EB-Aktivität wurde mittels des EBDASI (Abschnitt I) als zentraler sekundärer Wirksamkeitsendpunkt erhoben. Abschnitt I des EBDASI untersuchte die Gesamtwundbelastung des Körpers durch Erosionen, Blasenbildung und Wundschorf für zehn verschiedene Körperregionen. In dieser Studie wurde nur der mittels Abschnitt I des EBDASI ermittelte Hautaktivitäts-Score benutzt, da kein Behandlungseffekt von Filsuvez Gel auf Hautschäden z. B. bedingt durch Narbenbildung zu erwarten war.</p> <p><u>Instrument</u></p> <p>Der EBDASI ist ein passendes Instrument für erbliche EB aller Alter und Ausprägungen [27]. Er setzt sich aus fünf Abschnitten zusammen (I: Haut, II: Kopfhaut, III: Schleimhäute, IV: Nägel sowie V: andere epithelisierte Oberflächen) mit Beurteilung der Aktivität und des Schadens in jedem dieser Abschnitte über zehn anatomische Körperregionen (in dieser Studie wurden die Anogenital- und Gesäßregion ausgeschlossen). Die zehn anatomischen Körperregionen umfassten: Ohren, Gesicht, Hals, Brust, Abdomen, Rücken, Arme, Hände, Beine und Füße.</p> <p>Die Bewertung erfolgte pro Körperregion anhand einer Skala von 0 (keine Läsionen vorhanden) bis 10 (gesamte Fläche betroffen).</p> <p>Der Gesamt-EBDASI (Maximum 506) ist die Summe des Hautaktivitäts-Scores (Maximum 276) und des Schadens-Scores (Maximum 230). Beim Gesamt-EBDASI erfolgt folgende Einteilung nach EBDASI-Gesamtscore: mild 0 – 42, moderat 43 – 106, schwer > 106. In dieser Studie wurde jedoch nicht der komplette EBDASI verwendet, sondern lediglich Abschnitt I zur Ermittlung des Hautaktivitäts-Scores. Somit konnte maximal ein EBDASI Score von 100 erreicht werden und keine Einteilung als „schwer“ erfolgen.</p> <p><u>Population</u></p> <p>Für die Auswertung der Wirksamkeit von Filsuvez Gel wurde das FAS herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Die EB-Aktivität wurde zwischen Baseline und Tag 90 der doppelblinden Phase der Studie bewertet. Die Beurteilung erfolgte an Tag 0, 30, 60 und 90 der doppelblinden Phase.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Veränderung der EB-Aktivität gegenüber Baseline wird für die EBDASI-Scores zu jeder Visite berechnet und mittels ANCOVA verglichen, stratifiziert nach Behandlungsgruppe, EB-Ausprägung und Zielwundengröße zu Baseline als feste Effekte mit dem EBDASI-Score zu Baseline als Kovariate. Es werden die 95 %-KI für die LS Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen berechnet.</p>
<p>ANCOVA: Analysis of Covariance; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; EBDASI: Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „EB-Aktivität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EASE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EB-Aktivität“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EB-Aktivität“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für „EBDASI – Skin Activity Score (EB-Aktivität)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
EBDASI - Skin Activity Score (EB-Aktivität)			
Baseline			
n/N (%)	102/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	19,44 (11,281)	19,65 (12,489)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	98/108 (91)	98/113 (87)	Hedges` g -0,02 [-0,299; 0,261] 0,8921
MW (SD)	-2,30 (6,811)	-2,16 (6,829)	
LS MW (SE)	-0,67 (0,965)	-0,57 (0,897)	LS MD -0,09 [-1,840; 1,655] 0,9168
95 %-KI	-2,571; 1,237	-2,345; 1,196	
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	90/108 (83)	95/113 (84)	Hedges` g -0,16 [-0,447; 0,130] 0,2821
MW (SD)	-3,14 (7,694)	-1,97 (7,091)	
LS MW (SE)	-0,90 (1,099)	0,32 (1,021)	LS MD -1,22 [-3,058; 0,625] 0,1941
95 %-KI	-3,065; 1,273	-1,695; 2,336	
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	83/108 (77)	84/113 (74)	Hedges` g -0,08 [-0,387; 0,220] 0,5881
MW (SD)	-3,45 (7,240)	-2,82 (7,576)	
LS MW (SE)	-0,51 (0,977)	-0,58 (0,903)	LS MD 0,07 [-1,670; 1,817] 0,9336
95 %-KI	-2,437; 1,423	-2,364; 1,203	
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

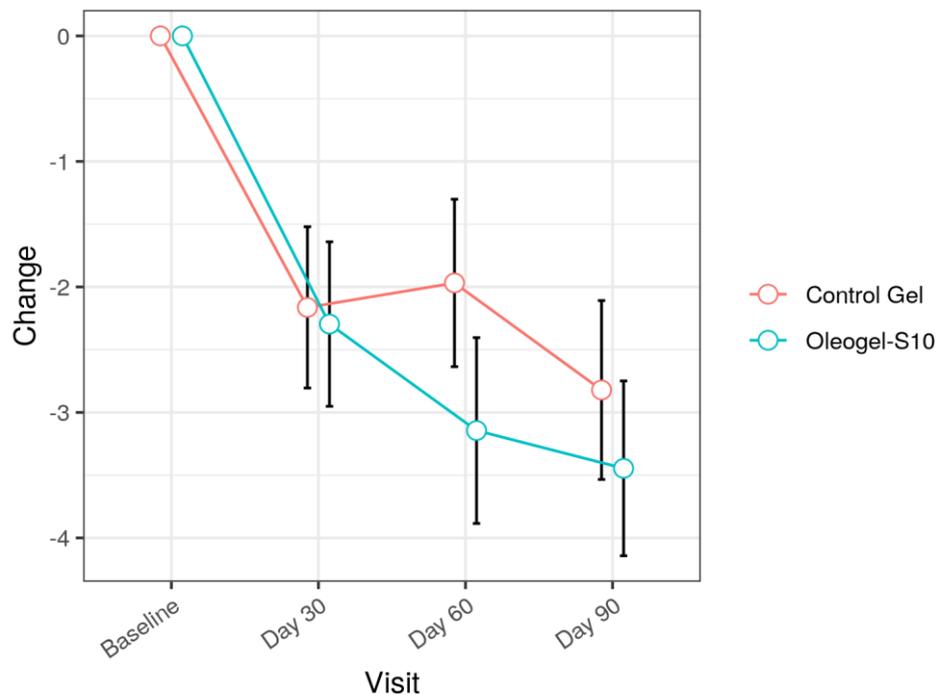


Abbildung 4-16: EBDASI – Skin Activity Score (EB-Aktivität) Mittelwertveränderungsplot

Die Analyse der EB-Aktivität mittels des EBDASI Skin Activity Scores zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zwischen mit Filsuvez Gel oder Kontrollgel behandelten Patienten.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Ohren (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Ohren (EBDASI)			
Baseline			
n/N (%)	102/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	0,74 (0,820)	0,83 (1,458)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	98/108 (91)	98/113 (87)	Hedges` g -0,03 [-0,313; 0,247] 0,8195
MW (SD)	-0,14 (0,592)	-0,11 (1,183)	
LS MW (SE)	-0,14 (0,108)	-0,04 (0,101)	LS MD -0,10 [-0,292; 0,100] 0,3364
95 %-KI	-0,350; 0,078	-0,239; 0,159	
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	90/108 (83)	95/113 (84)	Hedges` g -0,05 [-0,337; 0,240] 0,7428
MW (SD)	-0,16 (0,702)	-0,09 (1,612)	
LS MW (SE)	-0,21 (0,186)	-0,08 (0,173)	LS MD -0,13 [-0,438; 0,187] 0,4279
95 %-KI	-0,578; 0,158	-0,426; 0,258	
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	83/108 (77)	84/113 (74)	Hedges` g 0,06 [-0,245; 0,362] 0,7047
MW (SD)	-0,18 (0,965)	-0,25 (1,352)	
LS MW (SE)	-0,01 (0,124)	-0,11 (0,115)	LS MD 0,09 [-0,131; 0,313] 0,4200
95 %-KI	-0,260; 0,231	-0,332; 0,122	
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

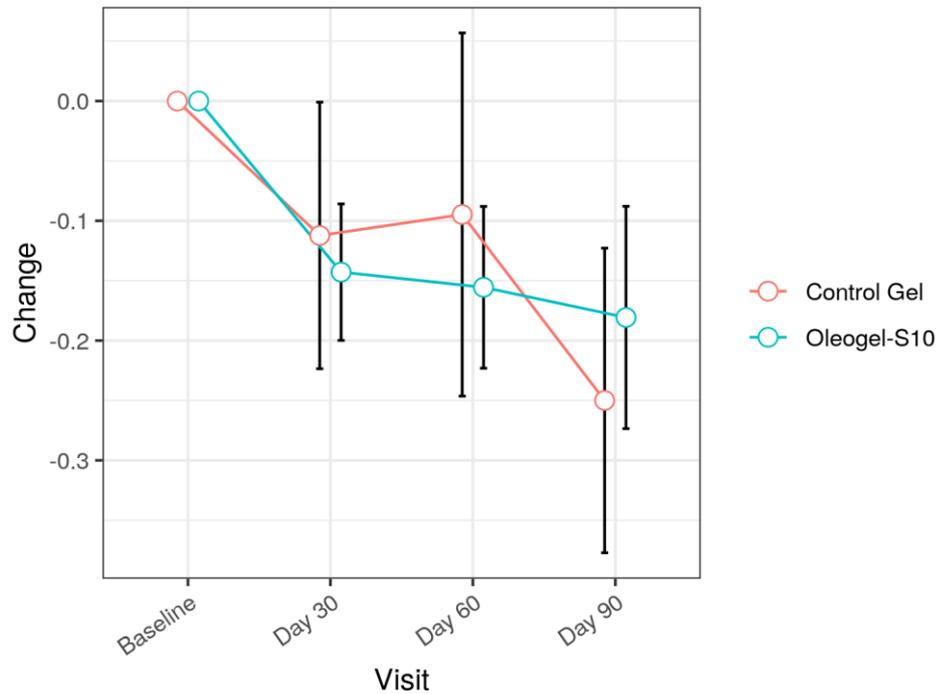


Abbildung 4-17: Ohren (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Gesicht (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Gesicht (EBDASI)			
Baseline			
n/N (%)	102/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	0,75 (1,031)	0,89 (1,441)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	98/108 (91)	98/113 (87)	Hedges` g 0,08 [-0,204; 0,356] 0,5949
MW (SD)	-0,08 (0,916)	-0,15 (0,956)	
LS MW (SE)	0,15 (0,125)	0,10 (0,116)	LS MD 0,05 [-0,171; 0,281] 0,6326
95 %-KI	-0,095; 0,397	-0,132; 0,325	
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	90/108 (83)	95/113 (84)	Hedges` g 0,08 [-0,208; 0,369] 0,5843
MW (SD)	-0,11 (0,999)	-0,21 (1,413)	
LS MW (SE)	0,03 (0,168)	0,02 (0,156)	LS MD 0,02 [-0,265; 0,297] 0,9119
95 %-KI	-0,298; 0,364	-0,290; 0,325	
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	83/108 (77)	84/113 (74)	Hedges` g 0,12 [-0,188; 0,419] 0,4574
MW (SD)	-0,17 (1,010)	-0,30 (1,210)	
LS MW (SE)	0,11 (0,137)	0,01 (0,127)	LS MD 0,10 [-0,144; 0,345] 0,4170
95 %-KI	-0,158; 0,383	-0,238; 0,262	
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

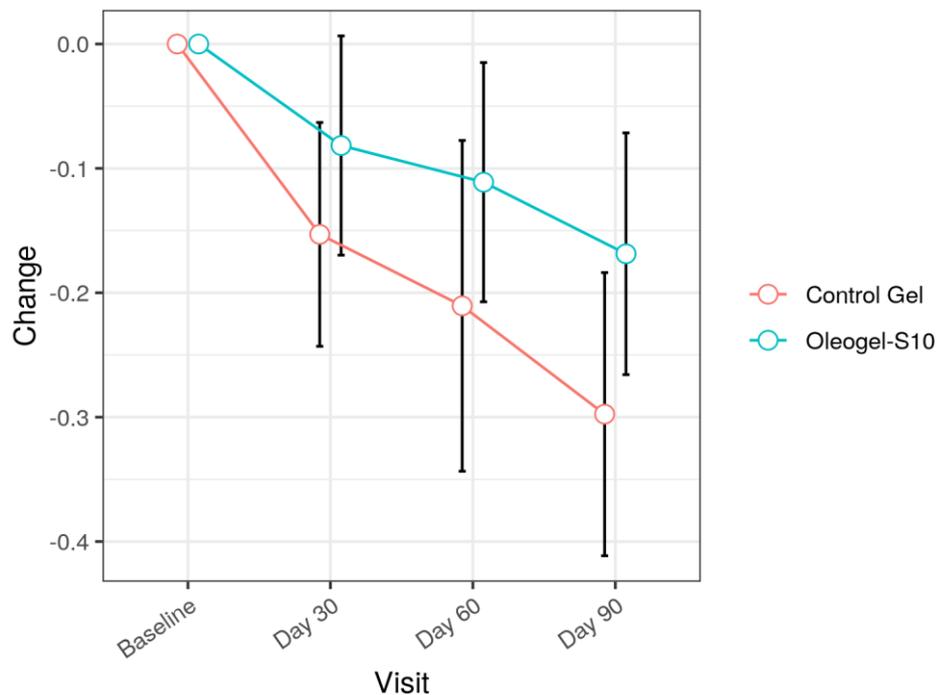


Abbildung 4-18: Gesicht (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-54: Ergebnisse für „Hals (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Hals (EBDASI)			
Baseline			
n/N (%)	102/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	1,38 (1,671)	1,47 (1,843)	-

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	98/108 (91)	98/113 (87)	Hedges` g -0,09 [-0,369; 0,191] 0,5343
MW (SD)	-0,18 (0,998)	-0,08 (1,274)	
LS MW (SE)	-0,09 (0,167)	0,01 (0,155)	LS MD -0,10 [-0,403; 0,201] 0,5088
95 %-KI	-0,421; 0,237	-0,297; 0,315	
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	90/108 (83)	95/113 (84)	Hedges` g -0,15 [-0,439; 0,138] 0,3065
MW (SD)	-0,32 (1,130)	-0,14 (1,310)	
LS MW (SE)	-0,06 (0,184)	0,14 (0,171)	LS MD -0,20 [-0,506; 0,111] 0,2090
95 %-KI	-0,425; 0,302	-0,202; 0,473	
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	83/108 (77)	84/113 (74)	Hedges` g -0,20 [-0,503; 0,105] 0,2003
MW (SD)	-0,37 (1,237)	-0,10 (1,534)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,208)	0,08 (0,192)	LS MD -0,27 [-0,640; 0,102] 0,1543
95 %-KI	-0,599; 0,224	-0,299; 0,461	
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

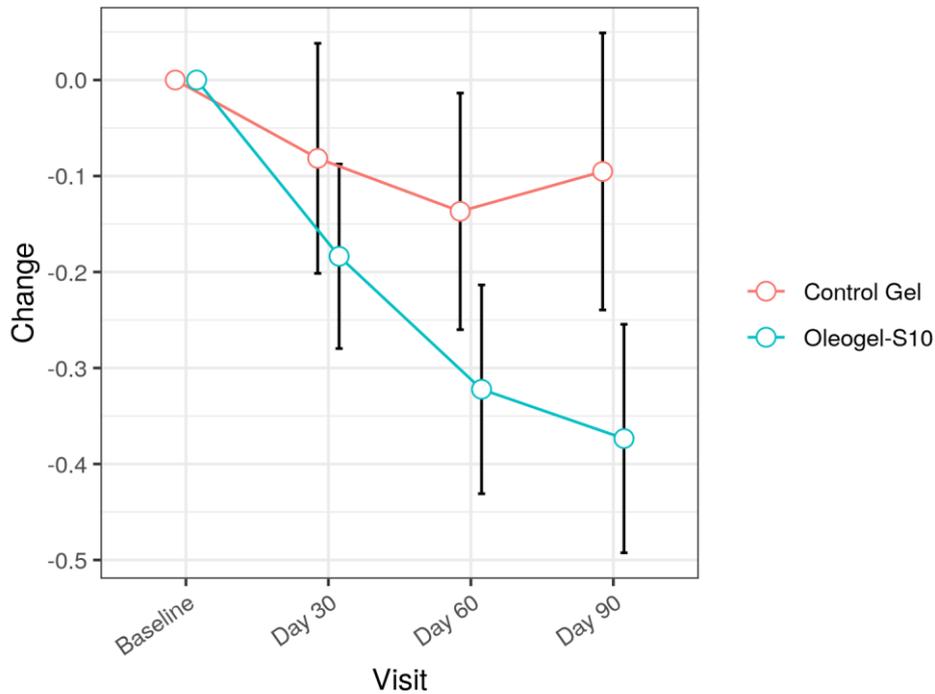


Abbildung 4-19: Hals (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Brust (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Brust (EBDASI)			
Baseline			
n/N (%)	102/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	1,79 (2,244)	1,62 (2,011)	-

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	98/108 (91)	98/113 (87)	Hedges` g -0,11 [-0,392; 0,168] 0,4342
MW (SD)	-0,15 (1,431)	0,00 (1,292)	
LS MW (SE)	-0,04 (0,191)	0,10 (0,178)	LS MD -0,14 [-0,483; 0,209] 0,4363
95 %-KI	-0,413; 0,341	-0,249; 0,452	
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	90/108 (83)	95/113 (84)	Hedges` g -0,16 [-0,453; 0,125] 0,2659
MW (SD)	-0,32 (1,520)	-0,06 (1,623)	
LS MW (SE)	-0,19 (0,235)	0,06 (0,218)	LS MD -0,25 [-0,641; 0,146] 0,2160
95 %-KI	-0,650; 0,277	-0,370; 0,491	
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	83/108 (77)	84/113 (74)	Hedges` g -0,20 [-0,503; 0,105] 0,2002
MW (SD)	-0,37 (1,786)	-0,04 (1,594)	
LS MW (SE)	-0,26 (0,237)	-0,03 (0,220)	LS MD -0,23 [-0,658; 0,191] 0,2785
95 %-KI	-0,733; 0,204	-0,465; 0,403	
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

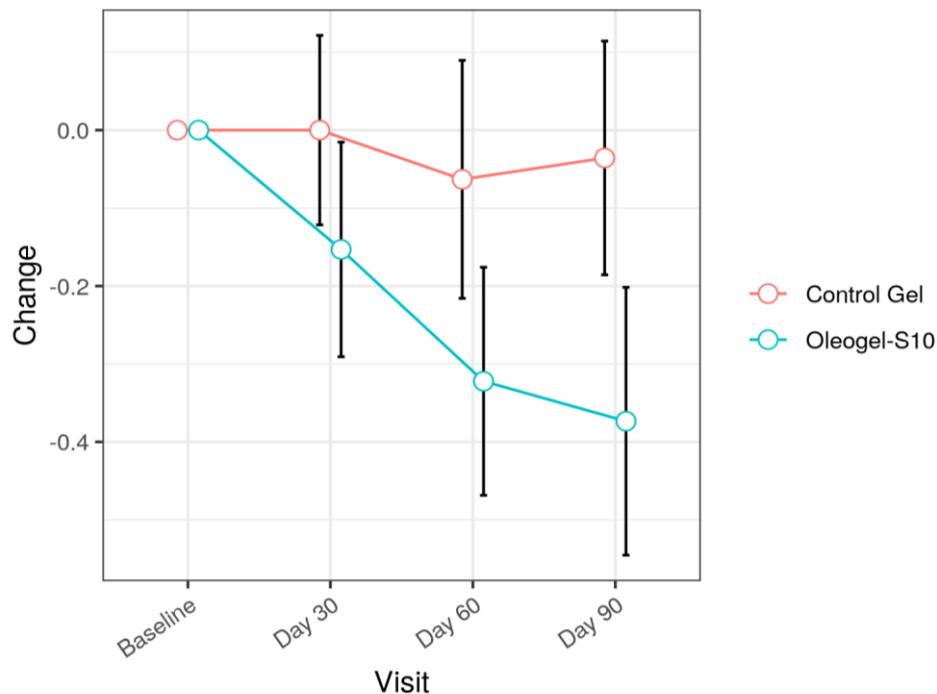


Abbildung 4-20: Brust (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Abdomen (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Abdomen (EBDASI)			
Baseline			
n/N (%)	102/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	1,49 (2,192)	1,51 (1,811)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	98/108 (91)	98/113 (87)	Hedges` g 0,10 [-0,179; 0,381] 0,4804
MW (SD)	-0,20 (1,506)	-0,35 (1,309)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,182)	-0,14 (0,169)	LS MD 0,11 [-0,220; 0,438] 0,5135
95 %-KI	-0,387; 0,330	-0,472; 0,196	
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	90/108 (83)	95/113 (84)	Hedges` g -0,13 [-0,418; 0,159] 0,3801
MW (SD)	-0,37 (1,539)	-0,18 (1,353)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,186)	0,20 (0,173)	LS MD -0,23 [-0,544; 0,082] 0,1467
95 %-KI	-0,395; 0,341	-0,138; 0,546	
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	83/108 (77)	84/113 (74)	Hedges` g 0,13 [-0,171; 0,436] 0,3923
MW (SD)	-0,24 (1,664)	-0,46 (1,689)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,201)	-0,29 (0,186)	LS MD 0,26 [-0,098; 0,621] 0,1524
95 %-KI	-0,426; 0,369	-0,658; 0,078	
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

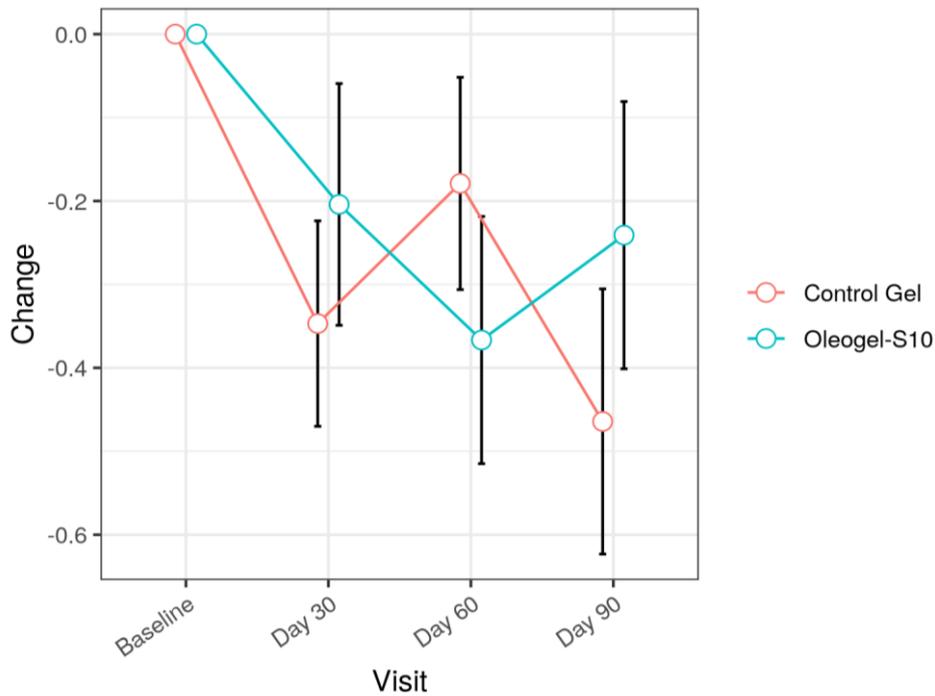


Abbildung 4-21: Abdomen (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Rücken (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Rücken (EBDASI)			
Baseline			
n/N (%)	102/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	3,09 (2,564)	2,70 (2,445)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	98/108 (91)	98/113 (87)	Hedges` g -0,07 [-0,355; 0,206] 0,6023
MW (SD)	-0,34 (1,579)	-0,21 (1,694)	
LS MW (SE)	-0,18 (0,230)	-0,11 (0,215)	LS MD -0,06 [-0,479; 0,353] 0,7656
95 %-KI	-0,630; 0,278	-0,536; 0,311	
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	90/108 (83)	95/113 (84)	Hedges` g -0,12 [-0,412; 0,166] 0,4035
MW (SD)	-0,39 (1,858)	-0,16 (1,881)	
LS MW (SE)	-0,20 (0,291)	-0,05 (0,271)	LS MD -0,15 [-0,633; 0,342] 0,5577
95 %-KI	-0,771; 0,377	-0,587; 0,482	
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	83/108 (77)	84/113 (74)	Hedges` g -0,11 [-0,417; 0,190] 0,4638
MW (SD)	-0,37 (1,911)	-0,17 (1,713)	
LS MW (SE)	0,07 (0,269)	0,13 (0,251)	LS MD -0,05 [-0,531; 0,430] 0,8355
95 %-KI	-0,457; 0,607	-0,370; 0,620	
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

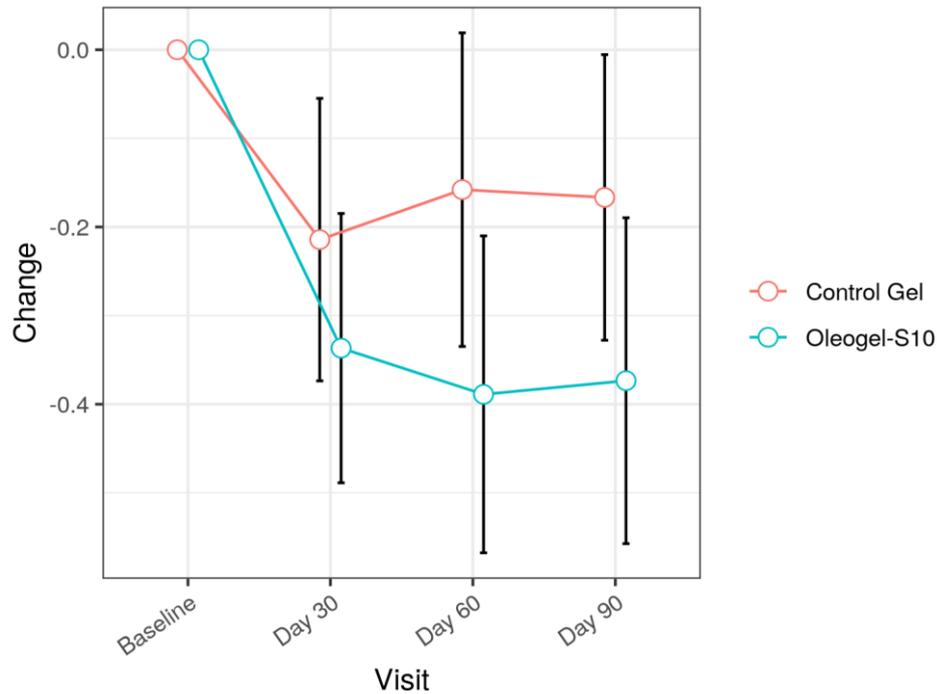


Abbildung 4-22: Rücken (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Arme (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Arme (EBDASI)			
Baseline			
n/N (%)	101/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	2,75 (2,193)	2,84 (1,966)	-

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	97/108 (90)	98/113 (87)	Hedges` g 0,12
MW (SD)	-0,33 (1,441)	-0,51 (1,561)	[-0,161; 0,400] 0,4045
LS MW (SE)	-0,12 (0,202)	-0,32 (0,187)	LS MD 0,19
95 %-KI	-0,520; 0,275	-0,685; 0,053	[-0,172; 0,559] 0,2983
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	89/108 (82)	95/113 (84)	Hedges` g 0,02
MW (SD)	-0,37 (1,903)	-0,41 (1,595)	[-0,267; 0,312] 0,8782
LS MW (SE)	-0,20 (0,250)	-0,20 (0,232)	LS MD -0,00
95 %-KI	-0,695; 0,292	-0,658; 0,257	[-0,420; 0,419] 0,9978
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	82/108 (76)	84/113 (74)	Hedges` g -0,14
MW (SD)	-0,52 (1,977)	-0,27 (1,608)	[-0,443; 0,166] 0,3725
LS MW (SE)	-0,33 (0,239)	-0,18 (0,221)	LS MD -0,15
95 %-KI	-0,803; 0,140	-0,613; 0,258	[-0,581; 0,273] 0,4776
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

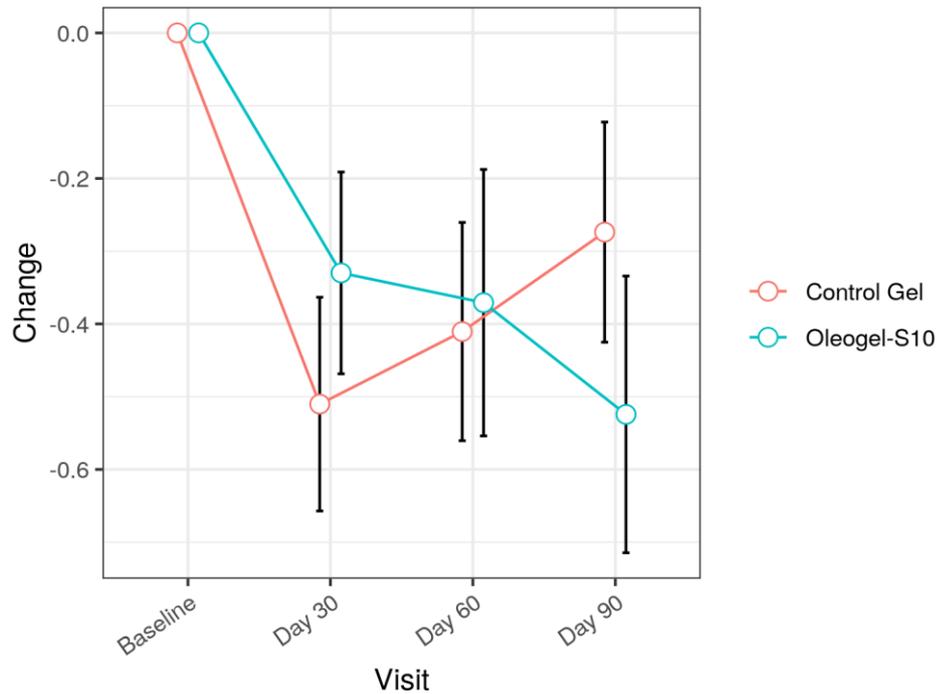


Abbildung 4-23: Rücken (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Hände (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Hände (EBDASI)			
Baseline			
n/N (%)	101/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	1,52 (1,885)	1,61 (1,692)	-

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	97/108 (90)	98/113 (87)	Hedges` g -0,09
MW (SD)	-0,35 (1,354)	-0,22 (1,482)	[-0,369; 0,192] 0,5373
LS MW (SE)	-0,32 (0,192)	-0,18 (0,178)	LS MD -0,14
95 %-KI	-0,697; 0,060	-0,533; 0,170	[-0,486; 0,210] 0,4366
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	89/108 (82)	95/113 (84)	Hedges` g -0,18
MW (SD)	-0,45 (1,617)	-0,15 (1,650)	[-0,474; 0,106] 0,2130
LS MW (SE)	-0,27 (0,227)	0,04 (0,210)	LS MD -0,31
95 %-KI	-0,714; 0,180	-0,377; 0,453	[-0,686; 0,075] 0,1149
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	82/108 (76)	84/113 (74)	Hedges` g -0,01
MW (SD)	-0,34 (1,744)	-0,32 (1,466)	[-0,317; 0,292] 0,9364
LS MW (SE)	0,12 (0,211)	-0,00 (0,194)	LS MD 0,12
95 %-KI	-0,296; 0,535	-0,386; 0,381	[-0,254; 0,498] 0,5230
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

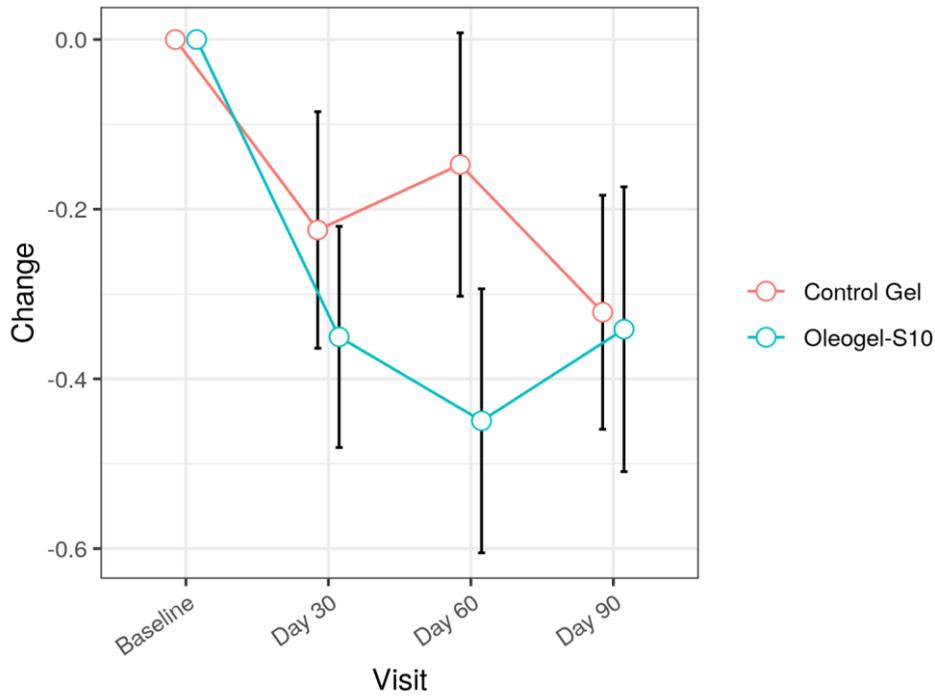


Abbildung 4-24: Hände (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-60: Ergebnisse für „Beine (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Beine (EBDASI)			
Baseline			
n/N (%)	102/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	3,85 (2,213)	4,01 (2,201)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	98/108 (91)	98/113 (87)	Hedges` g 0,02
MW (SD)	-0,28 (1,826)	-0,32 (2,024)	[-0,259; 0,301] 0,8826
LS MW (SE)	0,11 (0,273)	0,05 (0,254)	LS MD 0,07
95 %-KI	-0,427; 0,650	-0,455; 0,546	[-0,426; 0,558] 0,7918
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	90/108 (83)	95/113 (84)	Hedges` g -0,01
MW (SD)	-0,48 (1,856)	-0,45 (1,983)	[-0,301; 0,275] 0,9294
LS MW (SE)	-0,14 (0,285)	-0,03 (0,265)	LS MD -0,11
95 %-KI	-0,704; 0,419	-0,552; 0,496	[-0,592; 0,362] 0,6355
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	83/108 (77)	84/113 (74)	Hedges` g 0,00
MW (SD)	-0,47 (1,727)	-0,48 (1,985)	[-0,300; 0,307] 0,9826
LS MW (SE)	-0,19 (0,277)	-0,24 (0,256)	LS MD 0,04
95 %-KI	-0,741; 0,352	-0,741; 0,269	[-0,448; 0,531] 0,8670
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

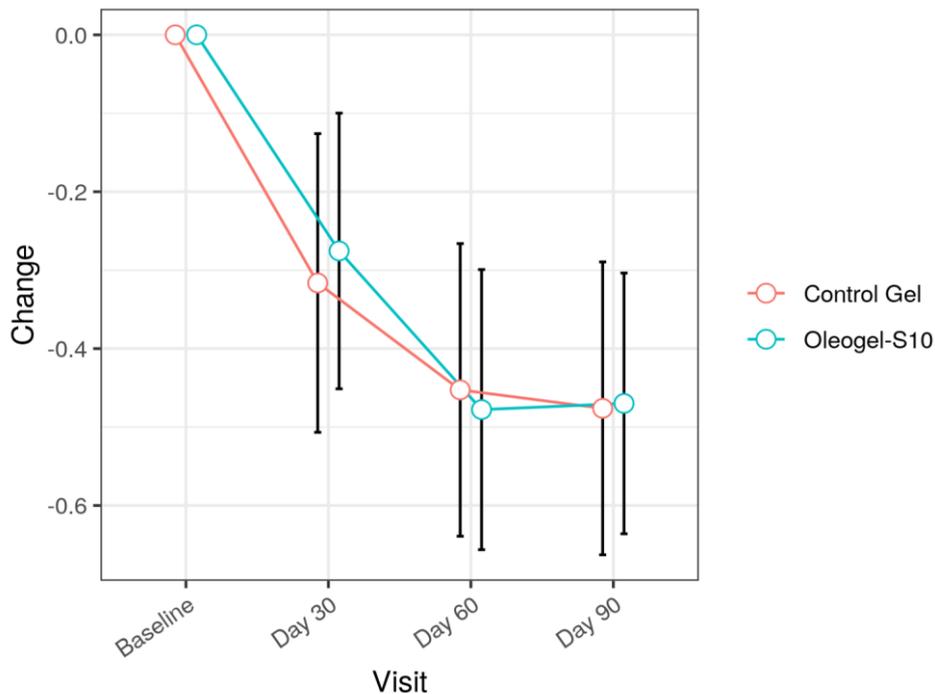


Abbildung 4-25: Beine (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-61: Ergebnisse für „Füße (EBDASI)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Füße (EBDASI)			
Baseline			
n/N (%)	102/108 (94)	104/113 (92)	-
MW (SD)	2,12 (2,208)	2,17 (1,882)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	98/108 (91)	98/113 (87)	Hedges` g -0,08 [-0,365; 0,196] 0,5541
MW (SD)	-0,34 (1,662)	-0,20 (1,457)	
LS MW (SE)	0,05 (0,197)	0,15 (0,183)	LS MD -0,09 [-0,451; 0,261] 0,6003
95 %-KI	-0,335; 0,443	-0,212; 0,511	
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	90/108 (83)	95/113 (84)	Hedges` g -0,11 [-0,401; 0,176] 0,4447
MW (SD)	-0,31 (1,852)	-0,12 (1,604)	
LS MW (SE)	0,19 (0,250)	0,29 (0,232)	LS MD -0,11 [-0,525; 0,312] 0,6157
95 %-KI	-0,304; 0,681	-0,163; 0,753	
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	83/108 (77)	84/113 (74)	Hedges` g -0,02 [-0,320; 0,287] 0,9134
MW (SD)	-0,47 (2,008)	-0,44 (1,426)	
LS MW (SE)	0,39 (0,217)	0,15 (0,199)	LS MD 0,24 [-0,145; 0,626] 0,2191
95 %-KI	-0,037; 0,819	-0,243; 0,544	
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

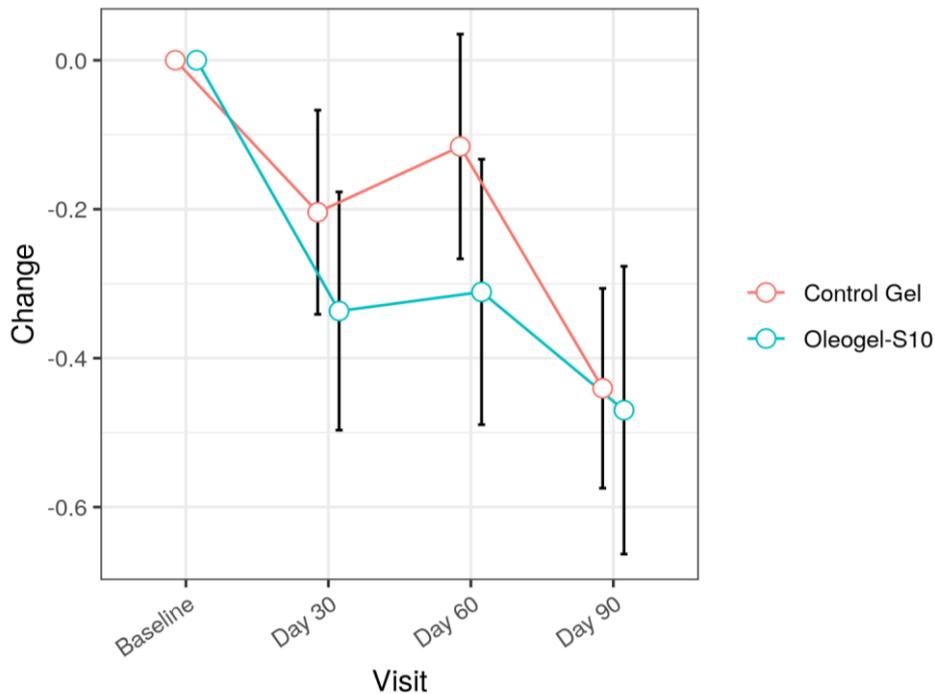


Abbildung 4-26: Füße (EBDASI) Mittelwertveränderungsplot

Die Analyse der EB-Aktivität gemäß EBDASI für die verschiedenen Körperregionen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.8 Morbidität: Juckreiz – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunktes „Juckreiz“

Studie	Operationalisierung
EASE	<p>Der Juckreiz vor dem Wundauflagenwechsel wurde im Vergleich zu Baseline anhand patientenberichteter Skalenwerte untersucht. Die Erfassung erfolgte abhängig vom Alter der Patienten anhand der Itch Man Scale (Patienten im Alter von 4 – 13 Jahren) und der Leuven Itch Scale (Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren).</p> <p><u>Instrumente</u></p> <p>Die Itch Man Scale bestand aus einer 5-Punkte-Likert-Skala, die Werte von 0 – 4 umfasste. Die Itch Man Scale ist das einzige Maß, welches speziell den Juckreiz bei Kindern erfasst und ein validiertes Instrument zur Untersuchung von Juckreiz.</p> <p>Die Leuven Itch Scale erfasste verschiedene Aspekte von Juckreiz im vorangegangenen Monat anhand entsprechender Domänen-Scores (Häufigkeit, Dauer, Stärke, Symptombelastung, Symptomkonsequenzen und Symptomlokalisierung).</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Beurteilung des Juckreizes mittels der Itch Man Scale umfasste Werte von 0 – 4. Kleinere Werte repräsentierten weniger Juckreiz. Der ermittelte Punktwert ergab sich durch die Markierung von Gesichtern, welche die Belastung des Patienten durch den Juckreiz wiedergaben (0 = „Beschwerdefrei, kein Juckreiz“; 1 = „Juckt ein wenig, beeinflusst Aktivität nicht“; 2 = „Juckt mehr, beeinflusst Aktivität manchmal“; 3 = „Juckt sehr, schwer sich zu konzentrieren und stillzuhalten“; 4 = „Schlimmster Juckreiz, unmöglich sich zu konzentrieren und stillzuhalten“).</p> <p>Die Beurteilung des Juckreizes mittels Leuven Itch Scale erfolgte anhand folgender Domänen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Häufigkeit (Frage 1 „Wie häufig haben Sie im letzten Monat Juckreiz empfunden?“) <ul style="list-style-type: none"> ○ Nie = 0 ○ Selten (einmal bis ein paarmal im Monat) = 25 ○ Manchmal (einmal bis ein paarmal in der Woche) = 50 ○ Oft (einmal bis ein paarmal am Tag) = 75 ○ Immer = 100 • Dauer (Frage 2 „Wie lange hat im letzten Monat eine Episode mit Juckreiz andauert?“) <ul style="list-style-type: none"> ○ Zwischen 0 und 30 min = 0 ○ Zwischen 30 und 60 min = 33,33 ○ Zwischen 1 und 2 h = 66,66 ○ Mehr als 2 h = 100 • Stärke (Frage 5 „Wie stark war der Juckreiz, den Sie im letzten Monat verspürt haben?“) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gemessen mittels einer 10 cm langen VAS ○ Einige Studienzentren erhielten fälschlicherweise eine zu kurze VAS. Dies wurde bei der Ableitung der Stärke des Juckreizes berücksichtigt und korrigiert. • Symptomkonsequenzen (Frage 8 „Was waren im letzten Monat Konsequenzen Ihres Juckreizes?“) • Symptombelastung (Frage 10 „Wie belastend war Ihr Juckreiz im letzten Monat?“) <ul style="list-style-type: none"> ○ Original-Antworten mit zu kurzer VAS: Antworten werden mit 10 multipliziert

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Antworten nach Anpassung der VAS wurden nicht verändert • Symptomlokalisierung (Frage 11 „Welche Körperteile haben im letzten Monat gejuckt?“) <ul style="list-style-type: none"> ○ Markierung der Körperstelle auf Abbildung ○ Jeder markierten Körperstelle wurde ein Wert von 0 - 100 zugeordnet ○ Score war Durchschnitt der 13 Punkte für Frage 11 <p>Die Scores für die Domänen Stärke und Symptombelastung wurden anhand einer kontinuierlichen VAS (0 – 100) erfasst und die Scores für die anderen 4 Domänen (Häufigkeit, Dauer, Symptomkonsequenzen, Symptomlokalisierung) basierten auf ordinalen Antworten (transformierte Scores 0 – 100). Kleinere Werte repräsentierten weniger Morbidität aufgrund von Juckreiz. Patienten, die keinen Juckreiz im vorangegangenen Monat hatten, haben die Fragen zu den Domänen Dauer, Stärke, Symptomkonsequenzen, Symptombelastung und Symptomlokalisierung nicht beantwortet.</p> <p><u>Population</u></p> <p>Für die Auswertung der Wirksamkeit von Filsuvez Gel wurde das FAS herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Der Juckreiz wurde zwischen Baseline und Tag 90 der doppelblinden Phase der Studie bewertet. Die Beurteilung erfolgte an Tag 0, 7 (nur wenn an diesem Tag eine Visite stattgefunden hat¹), 30, 60 und 90 der doppelblinden Phase.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Für jede Domäne werden die Verteilungen in den 2 Behandlungsgruppen anhand eines zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentests verglichen, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße (van Elteren Test).</p>
	<p>¹: Die Visite an Tag 7 konnte zur Entlastung der Patienten optional durch ein Telefongespräch ersetzt werden. In diesem Fall fand somit keine Präsenz-Visite statt.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; VAS: Visuelle Analogskala</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Juckreiz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EASE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Juckreiz“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Juckreiz“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Itch Man Scale (Patienten im Alter von 4 – 13 Jahren)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Itch Man Scale (pro Visite)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	50	55	-
Itch Man Scale (pro Visite)			
Baseline			
n/N (%)	49/50 (98)	53/55 (96)	-
MW (SD)	1,98 (1,051)	2,51 (1,085)	
Studienende (Tag 90)			
n/N (%)	39/50 (78)	42/55 (76)	-

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	50	55	-
MW (SD)	1,54 (1,144)	1,67 (1,141)	
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	46/50 (92)	50/55 (91)	Hedges` g 0,54 [0,133; 0,949] 0,0093
MW (SD)	-0,24 (1,196)	-0,94 (1,361)	
LS MW (SE)	-0,80 (0,283)	-1,15 (0,271)	LS MD 0,35 [-0,130; 0,826] 0,1513
95 %-KI	-1,360; -0,235	-1,684; -0,608	
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	46/50 (92)	49/55 (89)	Hedges` g 0,51 [0,103; 0,921] 0,0142
MW (SD)	-0,33 (1,194)	-0,98 (1,331)	
LS MW (SE)	-0,88 (0,309)	-1,20 (0,290)	LS MD 0,32 [-0,154; 0,796] 0,1821
95 %-KI	-1,491; -0,263	-1,775; -0,621	
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	39/50 (78)	42/55 (76)	Hedges` g 0,41 [-0,034; 0,848] 0,0702
MW (SD)	-0,44 (1,314)	-0,98 (1,316)	
LS MW (SE)	-0,71 (0,306)	-0,74 (0,295)	LS MD 0,03 [-0,515; 0,567] 0,9250
95 %-KI	-1,323; -0,103	-1,326; -0,151	
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

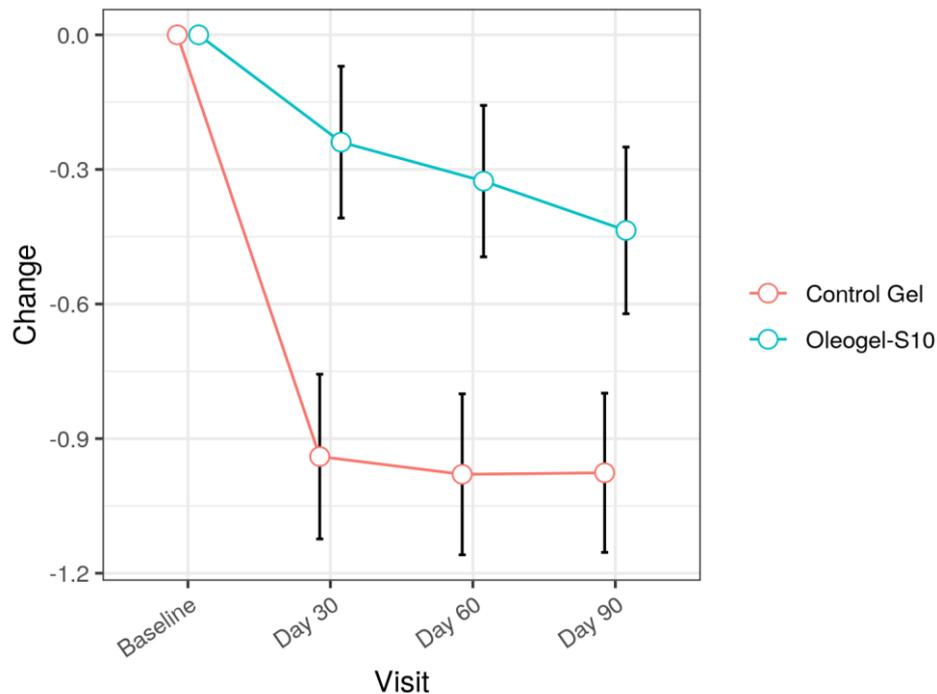


Abbildung 4-27: Itch Man Scale (pro Visite) Mittelwertveränderungsplot

In beiden Behandlungsarmen nahm der Juckreiz gegenüber Baseline ab. Zu Tag 30 und Tag 60 war diese Abnahme des Juckreizes statistisch signifikant größer in der Kontrollgel-Gruppe als in der Filsuvez Gel-Gruppe, das Ergebnis lag jedoch innerhalb des Bereiches der klinischen Irrelevanz.

Leuven Itch Scale (Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Domäne: Häufigkeit (pro Visite, Leuven Itch Scale)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-
Domäne: Häufigkeit (pro Visite, Leuven Itch Scale)			
Baseline			
n/N (%)	50/51 (98)	45/48 (94)	-
MW (SD)	69,00 (25,535)	68,89 (26,733)	
Studienende (Tag 90)			
n/N (%)	39/51 (76)	37/48 (77)	-

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-
MW (SD)	62,18 (28,603)	58,11 (28,900)	
Änderung zu Tag 7			
n/N (%)	28/51 (55)	26/48 (54)	Hedges` g 0,05
MW (SD)	-1,79 (17,910)	-2,88 (23,798)	[-0,482; 0,586] 0,8495
LS MW (SE)	-0,31 (5,726)	0,43 (5,167)	LS MD -0,74
95 %-KI	-11,840; 11,211	-9,973; 10,826	[-12,318; 10,836] 0,8980
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	43/51 (84)	42/48 (88)	Hedges` g -0,01
MW (SD)	-8,14 (24,227)	-7,74 (32,426)	[-0,439; 0,411] 0,9488
LS MW (SE)	-6,15 (5,365)	-8,49 (4,952)	LS MD 2,33
95 %-KI	-16,836; 4,528	-18,347; 1,376	[-8,601; 13,264] 0,6723
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	39/51 (76)	39/48 (81)	Hedges` g -0,05
MW (SD)	-10,90 (25,518)	-9,62 (24,072)	[-0,495; 0,393] 0,8213
LS MW (SE)	-8,80 (5,106)	-7,53 (4,559)	LS MD -1,28
95 %-KI	-18,985; 1,382	-16,618; 1,566	[-11,743; 9,193] 0,8088
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	39/51 (76)	37/48 (77)	Hedges` g 0,12
MW (SD)	-7,05 (25,617)	-10,14 (27,297)	[-0,335; 0,566] 0,6153
LS MW (SE)	-8,48 (5,373)	-11,64 (5,148)	LS MD

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-
95 %-KI	-19,202; 2,240	-21,908; -1,363	3,15 [-8,227; 14,537] 0,5820

^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse

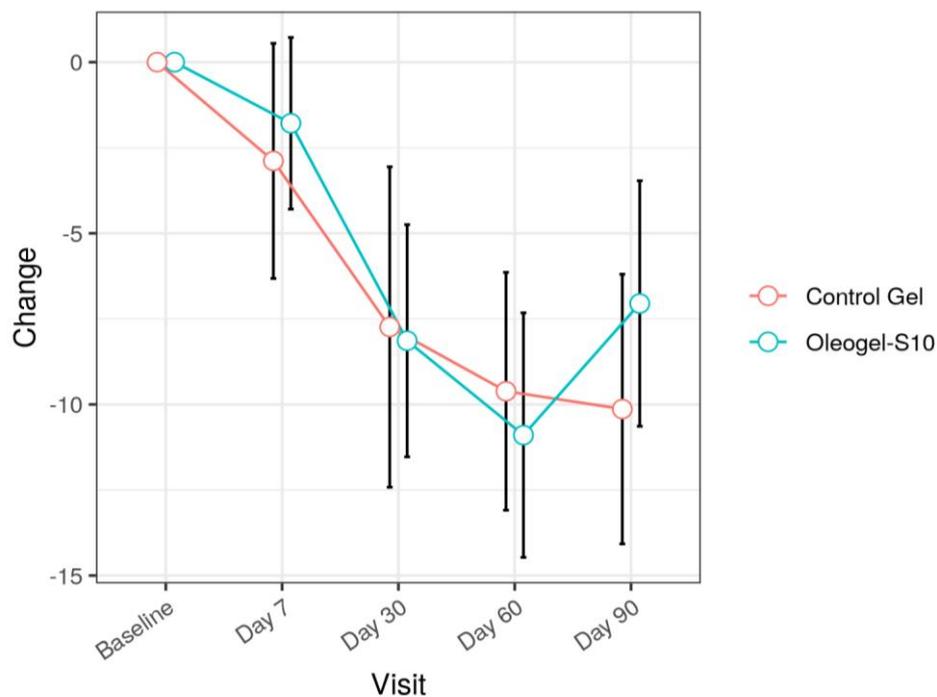


Abbildung 4-28: Domäne: Häufigkeit (pro Visite, Leuven Itch Scale) Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Dauer (pro Visite, Leuven Itch Scale)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-
Dauer (pro Visite, Leuven Itch Scale)			
Baseline			
n/N (%)	46/51 (90)	42/48 (88)	-
MW (SD)	31,16 (43,548)	23,02 (36,431)	
Studienende (Tag 90)			
n/N (%)	36/51 (71)	34/48 (71)	-
MW (SD)	29,63 (39,663)	20,59 (30,719)	
Änderung zu Tag 7			
n/N (%)	26/51 (51)	25/48 (52)	Hedges` g -0,09 [-0,641; 0,458] 0,7437
MW (SD)	-8,97 (22,227)	-6,67 (27,218)	
LS MW (SE)	-12,98 (5,558)	-7,18 (4,895)	LS MD -5,79 [-16,970; 5,385] 0,3018
95 %-KI	-24,185; -1,768	-17,056; 2,688	
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	40/51 (78)	39/48 (81)	Hedges` g -0,21 [-0,652; 0,232] 0,3521
MW (SD)	-5,83 (30,088)	1,71 (40,427)	
LS MW (SE)	-11,13 (7,106)	-7,73 (6,305)	LS MD -3,40 [-18,117; 11,317] 0,6465
95 %-KI	-25,304; 3,035	-20,306; 4,837	
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	37/51 (73)	37/48 (77)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-
MW (SD)	-8,11 (36,350)	-0,90 (41,191)	Hedges` g -0,18 [-0,640; 0,273] 0,4308
LS MW (SE)	-8,92 (7,322)	-3,31 (6,284)	LS MD -5,60
95 %-KI	-23,538; 5,701	-15,861; 9,233	[-20,696; 9,487] 0,4611
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	36/51 (71)	34/48 (71)	Hedges` g -0,05
MW (SD)	-0,93 (35,174)	0,98 (39,768)	[-0,519; 0,418] 0,8334
LS MW (SE)	1,69 (7,185)	-1,47 (6,729)	LS MD 3,16
95 %-KI	-12,667; 16,057	-14,920; 11,983	[-12,581; 18,907] 0,6893
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

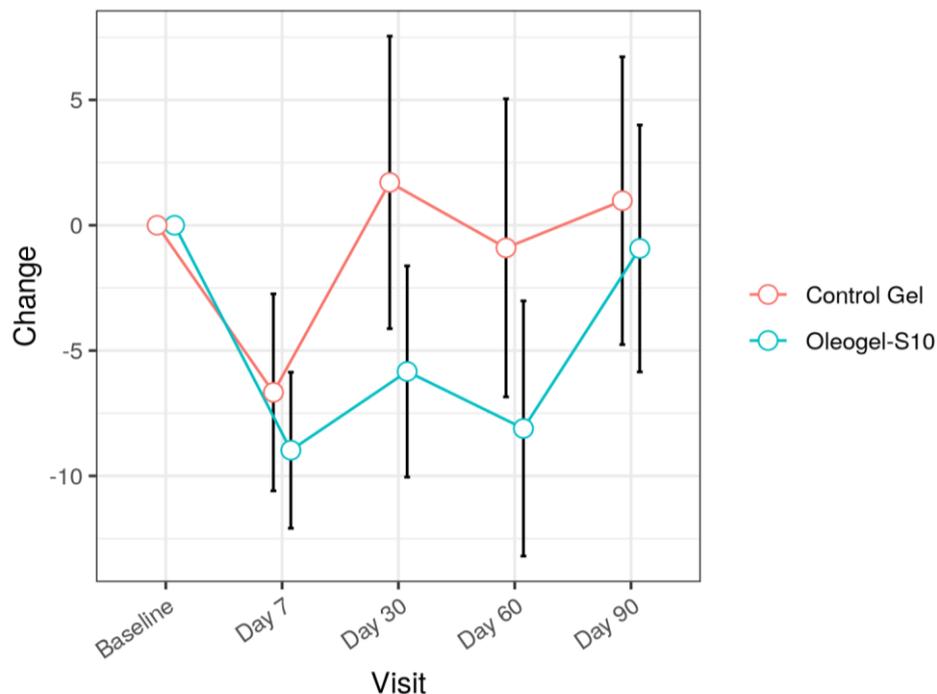


Abbildung 4-29: Dauer (pro Visite, Leuven Itch Scale) Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Stärke (pro Visite, Leuven Itch Scale)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-
Stärke (pro Visite, Leuven Itch Scale)			
Baseline			
n/N (%)	46/51 (90)	42/48 (88)	-
MW (SD)	55,22 (22,185)	52,38 (26,486)	
Studienende (Tag 90)			
n/N (%)	36/51 (71)	34/48 (71)	-
MW (SD)	46,39 (22,697)	44,71 (23,898)	
Änderung zu Tag 7			

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-
n/N (%)	26/51 (51)	25/48 (52)	Hedges` g -0,19
MW (SD)	-12,31 (27,027)	-6,80 (29,541)	[-0,742; 0,359] 0,4948
LS MW (SE)	-11,61 (6,817)	-10,28 (6,049)	LS MD -1,32
95 %-KI	-25,353; 2,142	-22,483; 1,913	[-15,172; 12,531] 0,8484
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	40/51 (78)	39/48 (81)	Hedges` g -0,14
MW (SD)	-9,25 (26,056)	-4,87 (33,940)	[-0,585; 0,298] 0,5242
LS MW (SE)	-7,95 (5,700)	-7,48 (5,141)	LS MD -0,47
95 %-KI	-19,317; 3,412	-17,729; 2,772	[-12,306; 11,359] 0,9366
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	37/51 (73)	37/48 (77)	Hedges` g -0,21
MW (SD)	-10,54 (24,602)	-4,32 (33,128)	[-0,668; 0,246] 0,3659
LS MW (SE)	-9,81 (5,775)	-5,66 (4,996)	LS MD -4,15
95 %-KI	-21,340; 1,722	-15,629; 4,319	[-16,110; 7,803] 0,4904
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	36/51 (71)	34/48 (71)	Hedges` g 0,21
MW (SD)	-4,72 (19,047)	-10,29 (32,238)	[-0,260; 0,680] 0,3821
LS MW (SE)	-7,51 (5,141)	-9,13 (4,777)	LS MD 1,62
95 %-KI	-17,786; 2,767	-18,679; 0,420	[-9,515; 12,756] 0,7721

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-

^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse

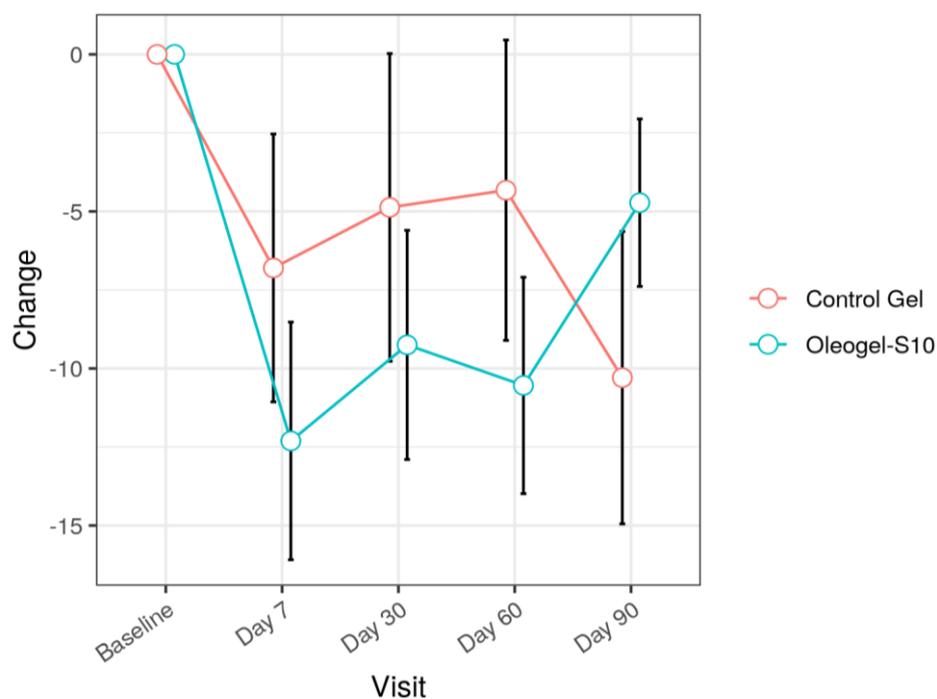


Abbildung 4-30: Stärke (pro Visite, Leuven Itch Scale) Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Symptomkonsequenzen (pro Visite, Leuven Itch Scale)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-
Symptomkonsequenzen (pro Visite, Leuven Itch Scale)			
Baseline			

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-
n/N (%)	46/51 (90)	42/48 (88)	-
MW (SD)	29,30 (22,637)	30,90 (26,208)	
Studienende (Tag 90)			
n/N (%)	36/51 (71)	34/48 (71)	-
MW (SD)	22,82 (21,664)	26,21 (20,393)	
Änderung zu Tag 7			
n/N (%)	26/51 (51)	25/48 (52)	Hedges` g 0,17 [-0,384; 0,716] 0,5537
MW (SD)	-4,28 (7,986)	-6,06 (12,648)	
LS MW (SE)	-4,40 (2,599)	-5,65 (2,271)	LS MD 1,25 [-3,999; 6,499] 0,6335
95 %-KI	-9,644; 0,841	-10,232; -1,072	
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	40/51 (78)	39/48 (81)	Hedges` g 0,10 [-0,339; 0,543] 0,6509
MW (SD)	-5,57 (16,095)	-7,23 (16,129)	
LS MW (SE)	-4,78 (3,052)	-7,46 (2,757)	LS MD 2,68 [-3,611; 8,977] 0,3982
95 %-KI	-10,868; 1,304	-12,961; -1,968	
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	37/51 (73)	37/48 (77)	Hedges` g 0,04 [-0,416; 0,496] 0,8638
MW (SD)	-5,59 (14,519)	-6,22 (16,505)	
LS MW (SE)	-3,20 (3,460)	-5,00 (2,976)	LS MD 1,80 [-5,324; 8,921] 0,6158
95 %-KI	-10,106; 3,709	-10,939; 0,944	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	36/51 (71)	34/48 (71)	Hedges' g -0,05
MW (SD)	-4,39 (14,073)	-3,54 (19,402)	[-0,519; 0,419] 0,8347
LS MW (SE)	-0,94 (3,535)	-0,44 (3,243)	LS MD -0,50
95 %-KI	-8,010; 6,125	-6,925; 6,039	[-8,067; 7,068] 0,8955
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

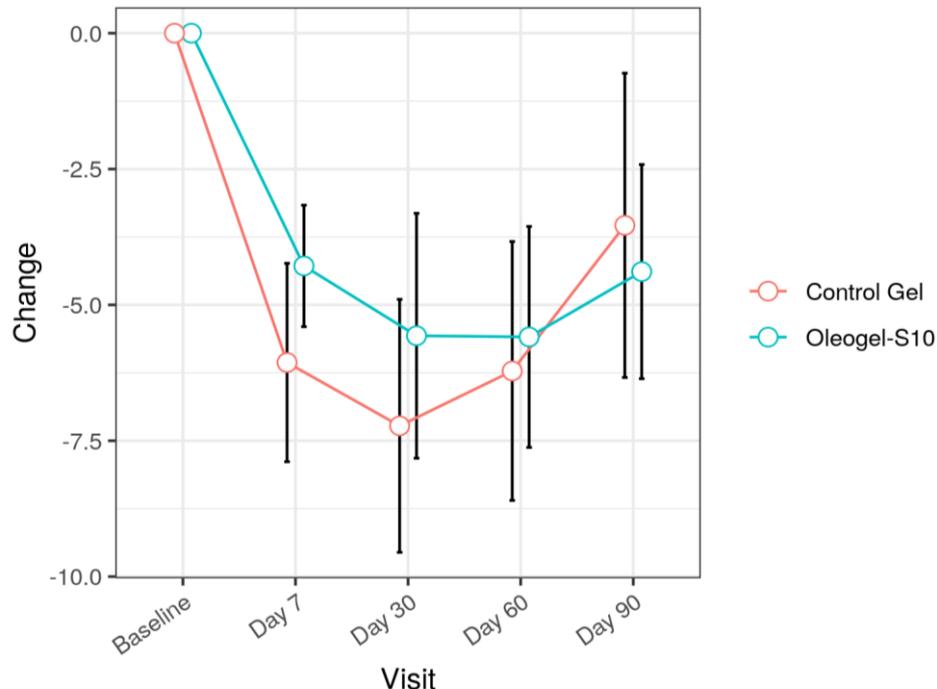


Abbildung 4-31: Symptomkonsequenzen (pro Visite, Leuven Itch Scale) Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Symptombelastung (pro Visite, Leuven Itch Scale)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-
Symptombelastung (pro Visite, Leuven Itch Scale)			
Baseline			
n/N (%)	46/51 (90)	42/48 (88)	-
MW (SD)	43,91 (30,293)	42,38 (32,144)	
Studienende (Tag 90)			
n/N (%)	35/51 (69)	34/48 (71)	-
MW (SD)	43,43 (26,673)	43,53 (26,615)	
Änderung zu Tag 7			
n/N (%)	26/51 (51)	25/48 (52)	Hedges` g 0,15 [-0,404; 0,695] 0,6040
MW (SD)	-6,92 (16,436)	-10,80 (33,531)	
LS MW (SE)	-1,48 (6,380)	-3,48 (5,652)	LS MD 2,00 [-10,909; 14,914] 0,7559
95 %-KI	-14,344; 11,389	-14,879; 7,918	
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	40/51 (78)	39/48 (81)	Hedges` g -0,10 [-0,541; 0,342] 0,6586
MW (SD)	-7,00 (25,136)	-4,36 (27,414)	
LS MW (SE)	-4,23 (5,076)	-4,33 (4,607)	LS MD 0,10 [-10,444; 10,636] 0,9856
95 %-KI	-14,356; 5,887	-13,518; 4,856	
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	37/51 (73)	37/48 (77)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-
MW (SD)	-9,46 (21,467)	-2,43 (25,430)	Hedges` g -0,30 [-0,754; 0,163] 0,2063
LS MW (SE)	-7,21 (4,629)	-2,86 (4,020)	LS MD -4,35
95 %-KI	-16,453; 2,031	-10,890; 5,161	[-13,945; 5,252] 0,3692
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	35/51 (69)	34/48 (71)	Hedges` g -0,01
MW (SD)	-0,29 (22,027)	0,00 (34,378)	[-0,482; 0,462] 0,9675
LS MW (SE)	-2,36 (5,428)	-1,64 (5,053)	LS MD -0,72
95 %-KI	-13,210; 8,498	-11,741; 8,469	[-12,432; 10,992] 0,9025
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

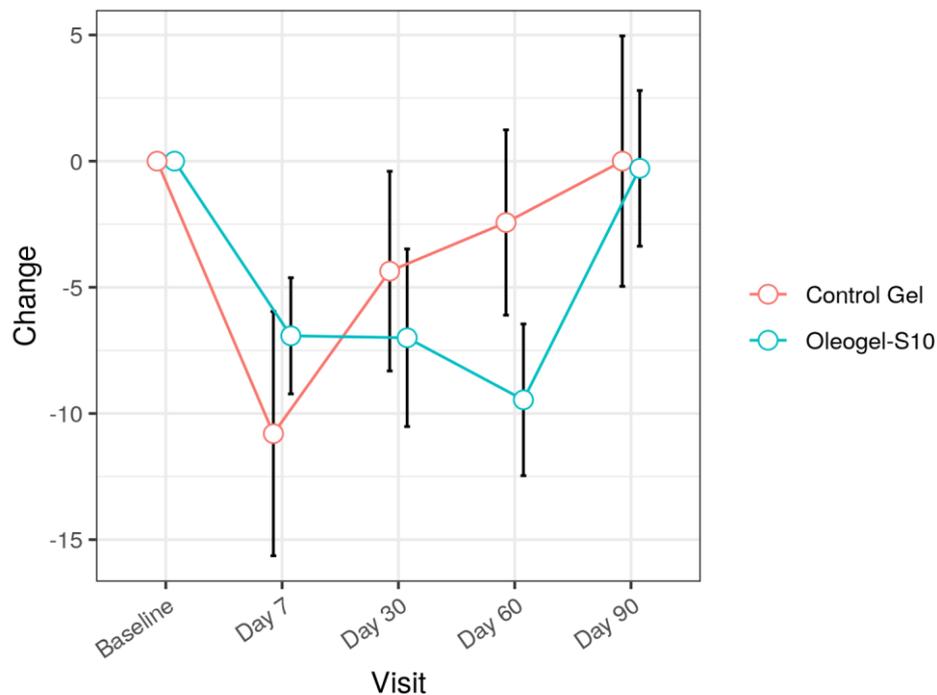


Abbildung 4-32: Symptombelastung (pro Visite, Leuven Itch Scale)
Mittelwertveränderungsplot

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Symptomlokalisierung (pro Visite, Leuven Itch Scale)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-
Symptomlokalisierung (pro Visite, Leuven Itch Scale)			
Baseline			
n/N (%)	46/51 (90)	42/48 (88)	-
MW (SD)	36,29 (24,895)	34,25 (25,665)	
Studienende (Tag 90)			
n/N (%)	35/51 (69)	34/48 (71)	-
MW (SD)	33,19 (20,160)	32,35 (22,549)	
Änderung zu Tag 7			

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-
n/N (%)	26/51 (51)	25/48 (52)	Hedges` g 0,41
MW (SD)	3,25 (13,265)	-2,46 (14,170)	[-0,145; 0,966] 0,1475
LS MW (SE)	15,32 (3,364)	4,01 (2,895)	LS MD 11,30
95 %-KI	8,532; 22,100	-1,827; 9,852	[4,564; 18,043] 0,0015
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	40/51 (78)	39/48 (81)	Hedges` g 0,09
MW (SD)	-4,42 (17,583)	-6,11 (21,482)	[-0,356; 0,527] 0,7044
LS MW (SE)	-1,87 (3,072)	-5,54 (2,782)	LS MD 3,67
95 %-KI	-7,996; 4,257	-11,090; 0,005	[-2,643; 9,989] 0,2501
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	37/51 (73)	37/48 (77)	Hedges` g -0,11
MW (SD)	-3,53 (15,341)	-1,66 (17,498)	[-0,569; 0,344] 0,6287
LS MW (SE)	-2,02 (3,821)	-1,11 (3,278)	LS MD -0,91
95 %-KI	-9,652; 5,604	-7,658; 5,432	[-8,733; 6,909] 0,8167
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	35/51 (69)	34/48 (71)	Hedges` g -0,15
MW (SD)	-1,54 (12,347)	0,68 (17,082)	[-0,620; 0,325] 0,5409
LS MW (SE)	-3,98 (3,264)	-2,48 (3,058)	LS MD -1,49
95 %-KI	-10,501; 2,551	-8,598; 3,631	[-8,506; 5,523] 0,6722

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-

^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse

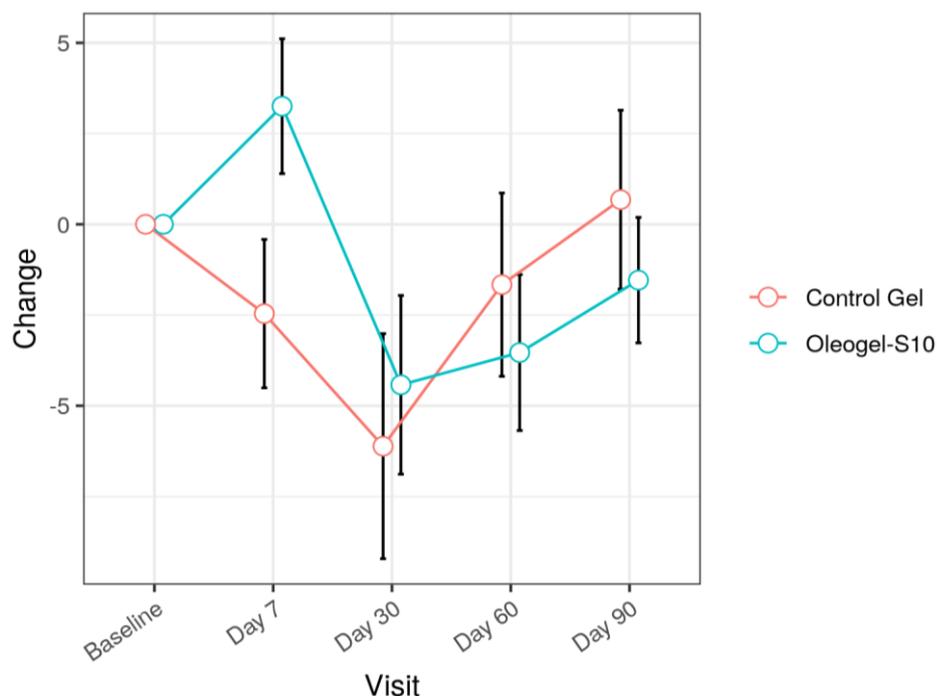


Abbildung 4-33: Symptomlokalisierung (pro Visite, Leuven Itch Scale) Mittelwertveränderungsplot

Die Analyse der Veränderung der verschiedenen Domänen des Leuven Itch Scales zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.9 Morbidität: Schmerz – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunktes „Schmerz“

Studie	Operationalisierung
EASE	<p>Der Schmerz wurde als Hintergrundschmerz vor dem Wundaufgabenwechsel sowie als prozeduraler Schmerz nach dem Wundaufgabenwechsel für jede Visite ermittelt. Abhängig vom Alter der Patienten wurde der FLACC Score (Patienten im Alter von < 4 Jahren) bzw. die Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale (Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren) erfasst.</p> <p><u>Instrumente</u></p> <p>Der FLACC Score (Patienten im Alter von < 4 Jahren) erfasste den Hintergrundschmerz und den prozeduralen Schmerz beobachterbezogen in fünf verschiedenen Kategorien und ein Gesamtscore wurde ermittelt. Der FLACC Score ist ein valides und reliables Instrument zur Quantifizierung des Schmerzes von Kindern und Erwachsenen, welche nicht in der Lage sind, das Auftreten und den Schweregrad von Schmerz zu verbalisieren. Für den FLACC Score konnte sowohl eine Kriteriumsvalidität als auch Konstruktvalidität in Form signifikanter Korrelationen mit ähnlichen Schmerz-Scores bzw. einer Reduktion in Folge einer Schmerzmitteleinnahme nachgewiesen werden [32; 33]. Außerdem zeigte der FLACC eine exzellente Interrater-Reliabilität [32; 33] und interne Konsistenz (Cronbachsches $\alpha = 0,882$).</p> <p>Die Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale (Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren) maß den Hintergrundschmerz und den prozeduralen Schmerz anhand einer Skala von 0 – 10 [32; 33].</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der FLACC Score (Patienten im Alter von < 4 Jahren) wurde durch den Prüfarzt oder ein Mitglied des Studienteams untersucht. Er beurteilte den Hintergrundschmerz und den prozeduralen Schmerz anhand der Beobachtung von fünf verschiedenen Kategorien (Gesicht, Beine, Aktivität, Weinen, Tröstbarkeit; jeweils bewertet von 0 – 2). Anschließend wurde ein Gesamt-Score mit einer Spanne von 0 – 10 (eine höhere Punktzahl repräsentierte größeren Schmerz) ermittelt.</p> <p>Die Beurteilung des Schmerzes mittels Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale (Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren) erfolgte unter Berücksichtigung der Schwierigkeiten von Kindern, zahlenbasierte Skalen oder Skalen mit ungewohnten Wörtern oder Farben zu verwenden [35]. Die Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale zeigte eine Reihe von Gesichtsabbildungen mit Ausdrücken zunehmenden Schmerzes, die von einem glücklichen Gesicht bei 0 (= „Kein Schmerz“) bis zu einem weinenden Gesicht bei 10 (= „Schlimmster Schmerz“) reichten. Basierend auf den Gesichtern und den schriftlichen Beschreibungen wählten Patienten das Gesicht, welches ihre Schmerzen am besten widerspiegelte. Die Bewertung des Schmerzempfindens erfolgte dabei auf Basis einer Skala von 1 – 10 (0 = „Kein Schmerz“; 2 = „Schmerzt ein wenig“; 4 = „Schmerzt ein wenig mehr“; 6 = „Schmerzt noch mehr“; 8 = „Schmerzt sehr“; 10 = „Schlimmster Schmerz“).</p> <p><u>Population</u></p> <p>Für die Auswertung der Wirksamkeit von Filsuvez Gel wurde das FAS herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Der Schmerz wurde bewertet zwischen Baseline und Tag 90 der doppelblinden Phase der Studie. Die Beurteilung erfolgte an Tag 0, 7 (nur wenn an diesem Tag eine Visite stattgefunden hat¹), 14, 30, 45, 60 und 90 der doppelblinden Phase.</p>

Studie	Operationalisierung
	<u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u> Der Schmerz in den 2 Behandlungsgruppen wird anhand eines zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentests verglichen, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße (van Elteren Test).
	¹ : Die Visite an Tag 7 konnte zur Entlastung der Patienten optional durch ein Telefongespräch ersetzt werden. In diesem Fall fand somit keine Präsenz-Visite statt. ANCOVA: Analysis of Covariance; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; FLACC: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Pain Rating Score

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Schmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EASE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerz“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Prozeduraler Schmerz**Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale (Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren)**

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Prozeduraler Schmerz – Veränderung zu Baseline (pro Visite, Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	101	103	-
Prozeduraler Schmerz - Veränderung zu Baseline (pro Visite, Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale)			
Baseline			
n/N (%)	96/101 (95)	97/103 (94)	-
MW (SD)	3,77 (3,083)	3,05 (2,959)	
Studienende (Tag 90)			
n/N (%)	76/101 (75)	77/103 (75)	-
MW (SD)	2,68 (2,895)	2,88 (2,565)	
Änderung zu Tag 7			
n/N (%)	45/101 (45)	43/103 (42)	Hedges` g -0,46 [-0,887; -0,039] 0,0322
MW (SD)	-1,33 (2,763)	-0,19 (2,085)	
LS MW (SE)	-1,11 (0,573)	-0,60 (0,533)	LS MD -0,51 [-1,515; 0,493] 0,3142
95 %-KI	-2,248; 0,032	-1,657; 0,463	
Änderung zu Tag 14			
n/N (%)	90/101 (89)	94/103 (91)	Hedges` g -0,26 [-0,550; 0,030] 0,0793
MW (SD)	-1,44 (2,399)	-0,79 (2,627)	
LS MW (SE)	-1,67 (0,313)	-1,34 (0,301)	LS MD -0,33 [-0,932; 0,277] 0,2866
95 %-KI	-2,287; -1,050	-1,936; -0,746	
Änderung zu Tag 30			

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	101	103	-
n/N (%)	90/101 (89)	89/103 (86)	Hedges` g -0,25
MW (SD)	-1,04 (3,190)	-0,27 (2,879)	[-0,548; 0,040] 0,0909
LS MW (SE)	-0,48 (0,421)	-0,25 (0,392)	LS MD -0,23
95 %-KI	-1,313; 0,350	-1,027; 0,520	[-1,004; 0,549] 0,5635
Änderung zu Tag 45			
n/N (%)	84/101 (83)	84/103 (82)	Hedges` g -0,05
MW (SD)	-0,93 (3,127)	-0,79 (2,962)	[-0,349; 0,256] 0,7622
LS MW (SE)	-0,33 (0,376)	-0,70 (0,362)	LS MD 0,37
95 %-KI	-1,074; 0,412	-1,411; 0,019	[-0,384; 1,115] 0,3375
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	84/101 (83)	85/103 (83)	Hedges` g -0,24
MW (SD)	-1,29 (2,972)	-0,56 (3,095)	[-0,539; 0,066] 0,1256
LS MW (SE)	-1,03 (0,393)	-0,73 (0,375)	LS MD -0,30
95 %-KI	-1,807; -0,254	-1,474; 0,006	[-1,051; 0,457] 0,4376
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	76/101 (75)	77/103 (75)	Hedges` g -0,37
MW (SD)	-1,32 (3,193)	-0,18 (2,832)	[-0,694; -0,054] 0,0219
LS MW (SE)	-1,22 (0,405)	-0,69 (0,383)	LS MD -0,54
95 %-KI	-2,024; -0,421	-1,442; 0,072	[-1,331; 0,256] 0,1830

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	101	103	-

^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse

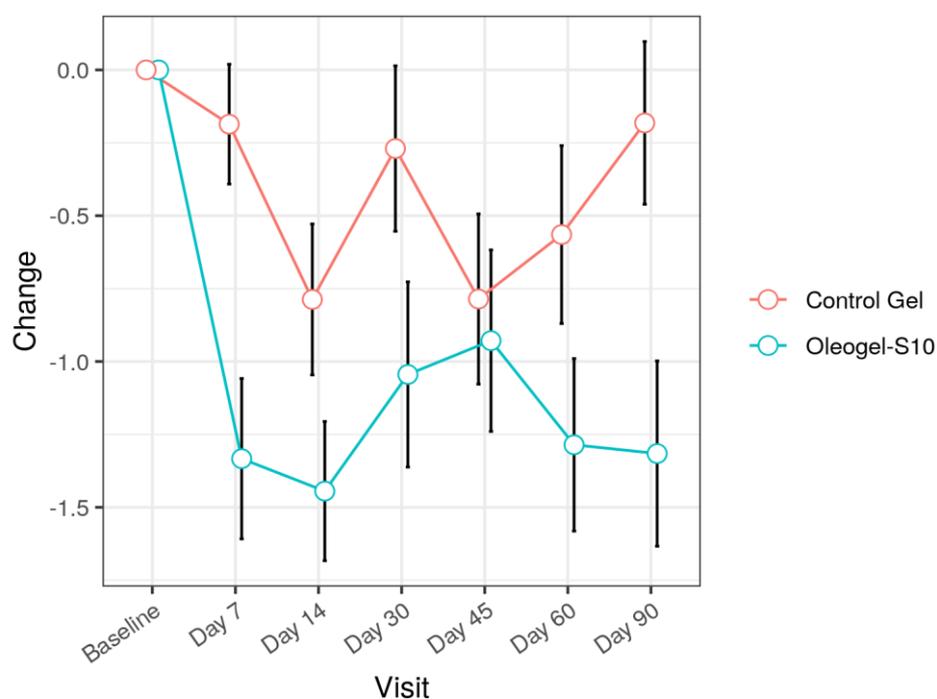


Abbildung 4-34: Prozeduraler Schmerz – Veränderung zu Baseline (pro Visite, Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale) Mittelwertveränderungsplot

Der prozedurale Schmerz war zu d7 und zu d90 für mit Filsuvez Gel behandelte Patienten statistisch signifikant verringert gegenüber der Kontrollgel-Gruppe. Die Schwelle für eine klinische Relevanz wurde jedoch nicht erreicht.

FLACC Score (Patienten im Alter von < 4 Jahren)

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Prozeduraler Schmerz – Veränderung zu Baseline (pro Visite, FLACC Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	7	10	-
Prozeduraler Schmerz - Veränderung zu Baseline (pro Visite, FLACC Score)			
Baseline			
n/N (%)	7/7 (100)	9/10 (90)	-
MW (SD)	4,71 (3,352)	3,00 (3,279)	
Studienende (Tag 90)			
n/N (%)	7/7 (100)	6/10 (60)	-
MW (SD)	2,14 (2,478)	0,83 (2,041)	
Änderung zu Tag 7			
n/N (%)	3/7 (43)	3/10 (30)	Hedges` g -0,41 [-2,062; 1,236] 0,6235
MW (SD)	-1,67 (0,577)	-1,00 (1,732)	
LS MW (SE)	0,23 (0,109)	-1,00 (0,062)	LS MD 1,23 [-0,359; 2,824] 0,0645
95 %-KI	-1,148; 1,613	-1,791; -0,209	
Änderung zu Tag 14			
n/N (%)	7/7 (100)	9/10 (90)	Hedges` g -0,45 [-1,457; 0,551] 0,3765
MW (SD)	-2,57 (2,699)	-0,89 (4,014)	
LS MW (SE)	-1,90 (1,121)	-1,34 (0,693)	LS MD -0,56 [-3,063; 1,937] 0,6227
95 %-KI	-4,435; 0,638	-2,903; 0,233	
Änderung zu Tag 30			

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	7	10	-
n/N (%)	7/7 (100)	8/10 (80)	Hedges` g 0,03
MW (SD)	-2,00 (2,769)	-2,12 (4,155)	[-0,982; 1,047] 0,9494
LS MW (SE)	-1,49 (1,597)	-2,37 (1,015)	LS MD 0,88
95 %-KI	-5,176; 2,188	-4,711; -0,028	[-2,854; 4,605] 0,6029
Änderung zu Tag 45			
n/N (%)	5/7 (71)	8/10 (80)	Hedges` g 0,10
MW (SD)	-1,60 (2,966)	-2,00 (4,106)	[-1,019; 1,218] 0,8613
LS MW (SE)	-0,86 (1,979)	-2,79 (1,087)	LS MD 1,93
95 %-KI	-5,706; 3,980	-5,453; -0,132	[-2,825; 6,683] 0,3591
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	7/7 (100)	8/10 (80)	Hedges` g -0,08
MW (SD)	-2,00 (4,830)	-1,62 (4,138)	[-1,094; 0,936] 0,8788
LS MW (SE)	-0,99 (1,899)	-1,94 (1,207)	LS MD 0,95
95 %-KI	-5,369; 3,390	-4,721; 0,848	[-3,489; 5,382] 0,6358
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	7/7 (100)	6/10 (60)	Hedges` g -0,48
MW (SD)	-2,57 (2,936)	-1,17 (2,401)	[-1,596; 0,630] 0,3951
LS MW (SE)	-1,27 (1,234)	-1,44 (1,207)	LS MD 0,16
95 %-KI	-4,119; 1,570	-4,219; 1,348	[-3,084; 3,406] 0,9117

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	7	10	-

^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse

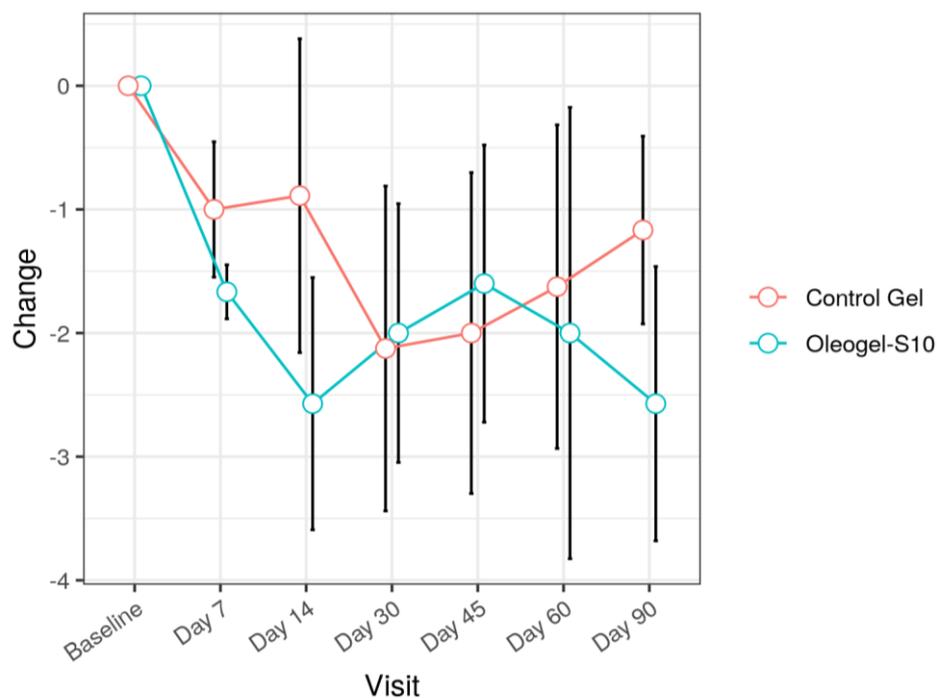


Abbildung 4-35: Prozeduraler Schmerz – Veränderung zu Baseline (pro Visite, FLACC Score) Mittelwertveränderungsplot

Die Veränderung des Schmerzes gegenüber Baseline bei Kindern im Alter von ≤ 4 Jahren, gemessen anhand des FLACC Scores, zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hintergrundschmerz**Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale (Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren)**

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Hintergrundschmerz – Veränderung zu Baseline (Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	101	103	-
Hintergrundschmerz - Veränderung zu Baseline (Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale)			
Baseline			
n/N (%)	99/101 (98)	99/103 (96)	-
MW (SD)	3,23 (2,567)	3,17 (2,711)	
Studienende (Tag 90)			
n/N (%)	78/101 (77)	78/103 (76)	-
MW (SD)	2,44 (2,785)	2,13 (1,970)	
Änderung zu Tag 7			
n/N (%)	48/101 (48)	45/103 (44)	Hedges` g -0,27 [-0,680; 0,137] 0,1934
MW (SD)	-0,96 (2,440)	-0,36 (1,921)	
LS MW (SE)	-0,12 (0,532)	0,12 (0,489)	LS MD -0,24 [-1,136; 0,652] 0,5920
95 %-KI	-1,181; 0,934	-0,853; 1,090	
Änderung zu Tag 14			
n/N (%)	95/101 (94)	96/103 (93)	Hedges` g 0,02 [-0,262; 0,305] 0,8801
MW (SD)	-0,76 (2,461)	-0,81 (2,523)	
LS MW (SE)	-0,58 (0,322)	-0,68 (0,314)	LS MD 0,10 [-0,518; 0,713] 0,7548
95 %-KI	-1,213; 0,057	-1,296; -0,055	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	101	103	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	91/101 (90)	91/103 (88)	Hedges` g -0,02 [-0,315; 0,266] 0,8675
MW (SD)	-0,81 (2,290)	-0,75 (2,976)	
LS MW (SE)	-0,71 (0,357)	-0,71 (0,338)	LS MD -0,01 [-0,663; 0,649] 0,9833
95 %-KI	-1,419; -0,008	-1,374; -0,039	
Änderung zu Tag 45			
n/N (%)	86/101 (85)	87/103 (84)	Hedges` g 0,11 [-0,187; 0,410] 0,4644
MW (SD)	-0,88 (2,427)	-1,20 (3,102)	
LS MW (SE)	-0,61 (0,355)	-0,98 (0,345)	LS MD 0,37 [-0,326; 1,074] 0,2926
95 %-KI	-1,309; 0,094	-1,663; -0,301	
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	87/101 (86)	88/103 (85)	Hedges` g 0,10 [-0,192; 0,401] 0,4903
MW (SD)	-0,60 (2,572)	-0,89 (2,922)	
LS MW (SE)	-0,69 (0,375)	-0,96 (0,361)	LS MD 0,27 [-0,442; 0,981] 0,4555
95 %-KI	-1,433; 0,048	-1,675; -0,249	
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	78/101 (77)	78/103 (76)	Hedges` g 0,05 [-0,268; 0,359] 0,7764
MW (SD)	-0,92 (2,511)	-1,05 (3,070)	
LS MW (SE)	-0,58 (0,367)	-0,92 (0,351)	LS MD 0,35 [-0,362; 1,058] 0,3342
95 %-KI	-1,301; 0,149	-1,617; -0,232	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	101	103	-

^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse

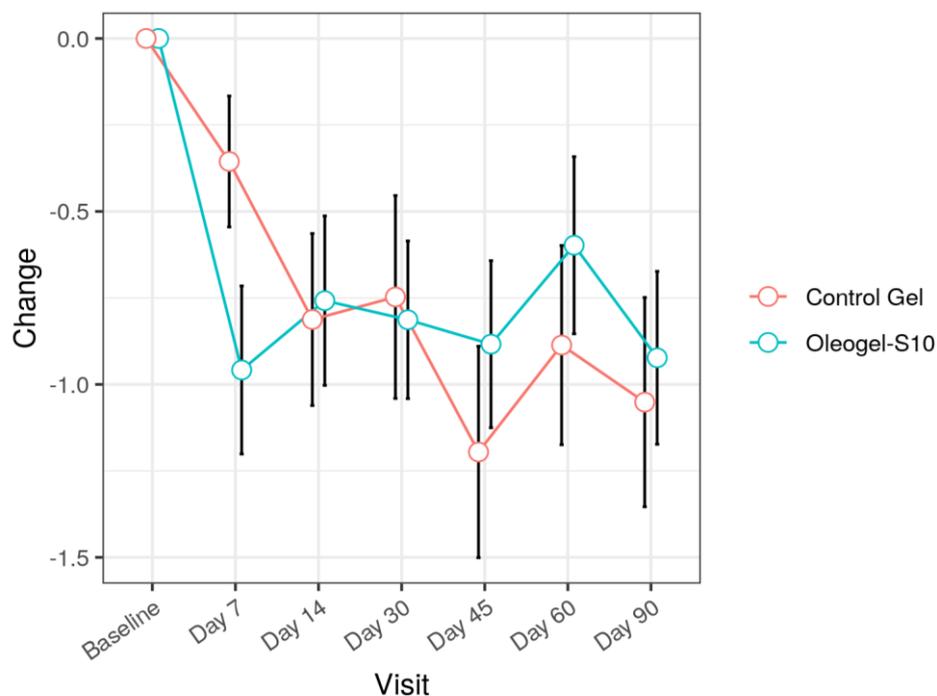


Abbildung 4-36: Hintergrundschmerz – Veränderung zu Baseline (Wong-Baker FACES[®] Pain Rating Scale) Mittelwertveränderungsplot

Für Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung des Hintergrundschmerzes gegenüber Baseline zwischen Filsuvez Gel und Kontrollgel.

FLACC Score (Patienten im Alter von < 4 Jahren)

Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Hintergrundschmerz – Veränderung zu Baseline (FLACC Score)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	7	10	-
Hintergrundschmerz - Veränderung zu Baseline (FLACC Score)			
Baseline			
n/N (%)	7/7 (100)	10/10 (100)	-
MW (SD)	1,57 (1,988)	1,20 (1,619)	
Studienende (Tag 90)			
n/N (%)	7/7 (100)	6/10 (60)	-
MW (SD)	0,86 (1,574)	0,83 (2,041)	
Änderung zu Tag 7			
n/N (%)	3/7 (43)	3/10 (30)	Hedges` g 0,31 [-1,321; 1,933] 0,7124
MW (SD)	-0,67 (3,055)	-1,67 (2,082)	
LS MW (SE)	-0,17 (3,244)	-2,17 (1,689)	LS MD 2,00 [-42,016; 46,016] 0,6667
95 %-KI	-41,380; 41,047	-23,633; 19,300	
Änderung zu Tag 14			
n/N (%)	7/7 (100)	10/10 (100)	Hedges` g -1,22 [-2,292; -0,146] 0,0259
MW (SD)	-1,29 (1,890)	0,40 (0,699)	
LS MW (SE)	-0,87 (0,622)	0,46 (0,404)	LS MD -1,33 [-2,628; -0,040] 0,0445
95 %-KI	-2,257; 0,516	-0,437; 1,363	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	7	10	-
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	7/7 (100)	8/10 (80)	Hedges` g -0,32 [-1,339; 0,707] 0,5452
MW (SD)	-1,57 (1,988)	-1,00 (1,414)	
LS MW (SE)	-1,00 (0,000)	-1,00 (0,000)	LS MD 0,00 [0,000; 0,000] 0,0137
95 %-KI	-1,000; -1,000	-1,000; -1,000	
Änderung zu Tag 45			
n/N (%)	5/7 (71)	8/10 (80)	Hedges` g -1,07 [-2,288; 0,153] 0,0866
MW (SD)	-2,20 (2,049)	0,62 (2,669)	
LS MW (SE)	1,38 (0,000)	1,38 (0,000)	LS MD -0,00 [-0,000; -0,000] 0,0040
95 %-KI	1,385; 1,385	1,385; 1,385	
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	7/7 (100)	8/10 (80)	Hedges` g -0,39 [-1,416; 0,639] 0,4585
MW (SD)	-1,29 (1,704)	-0,62 (1,506)	
LS MW (SE)	-0,21 (0,216)	-0,42 (0,143)	LS MD 0,20 [-0,290; 0,698] 0,3683
95 %-KI	-0,710; 0,287	-0,746; -0,085	
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	7/7 (100)	6/10 (60)	Hedges` g -0,25 [-1,347; 0,846] 0,6544
MW (SD)	-0,71 (2,752)	0,00 (2,530)	
LS MW (SE)	1,17 (0,737)	0,24 (0,638)	LS MD 0,92 [-0,888; 2,737] 0,2733
95 %-KI	-0,535; 2,866	-1,231; 1,713	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	7	10	-

^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse

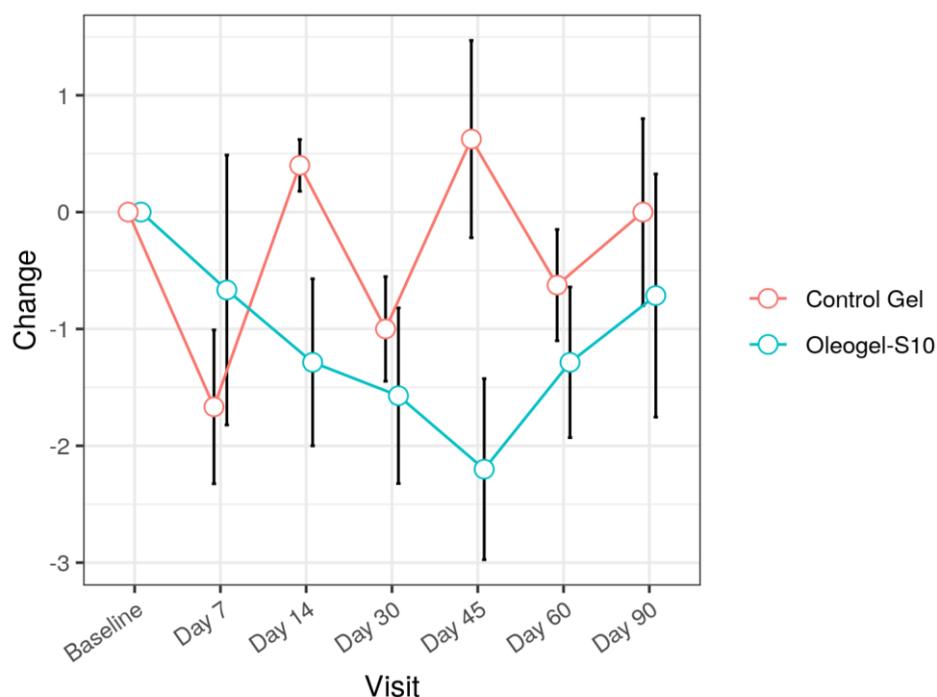


Abbildung 4-37: Hintergrundschmerz – Veränderung zu Baseline (FLACC Score)
Mittelwertveränderungsplot

Die Veränderung des Hintergrundschmerzes in Patienten im Alter von < 4 Jahren war zu Tag 14 statistisch signifikant verbessert zugunsten von Oleogel-10. Das Ergebnis lag jedoch im Bereich der klinischen Irrelevanz.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.10 Morbidität: Schlafbeeinträchtigung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunktes „Schlafbeeinträchtigung“

Studie	Operationalisierung
EASE	<p>Die Schlafbeeinträchtigung durch Wunden wurde bei Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren im Vergleich zu Baseline bestimmt.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Schlafbeeinträchtigung wurde anhand der Frage „Haben die Wunden Ihren Schlaf in den letzten 7 Tagen beeinflusst?“ bewertet. Antworten wurden anhand einer 11-Punkte-Likert-Skala bewertet („Überhaupt nicht“ = 0, „Sehr“ = 10). Kleinere Werte repräsentierten einen besseren Schlaf in den letzten 7 Tagen.</p> <p><u>Population</u></p> <p>Für die Auswertung der Wirksamkeit von Filsuvez Gel wurde das FAS herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Die Schlafbeeinträchtigung wurde zwischen Baseline und Tag 90 der doppelblinden Phase der Studie bewertet. Die Beurteilung erfolgte an Tag 0, 7 (nur wenn an diesem Tag eine Visite stattgefunden hat¹), 30, 60 und 90 der doppelblinden Phase.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Schlafbeeinträchtigung wird anhand einer 11-Punkte-Likert-Skala mittels ANCOVA analysiert. Die Behandlungsgruppe und die EB-Ausprägung werden als feste Effekte mit dem Score der Schlafbeeinträchtigung durch Wunden zu Baseline als Kovariate analysiert. Es werden die 95 %-KI für die LS Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen berechnet.</p>
<p>¹: Die Visite an Tag 7 konnte zur Entlastung der Patienten optional durch ein Telefongespräch ersetzt werden. In diesem Fall fand somit keine Präsenz-Visite statt.</p> <p>ANCOVA: Analysis of Covariance; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Schlafbeeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EASE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlafbeeinträchtigung“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schlafbeeinträchtigung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Veränderung der Schlafbeeinträchtigung gegenüber Baseline pro Visite“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-
Veränderung der Schlafbeeinträchtigung gegenüber Baseline pro Visite			
Baseline			
n/N (%)	50/51 (98)	45/48 (94)	-
MW (SD)	4,68 (3,425)	4,36 (3,135)	
Studienende (Tag 90)			
n/N (%)	39/51 (76)	37/48 (77)	-

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-
MW (SD)	3,64 (3,490)	2,95 (2,828)	
Änderung zu Tag 7			
n/N (%)	29/51 (57)	26/48 (54)	Hedges` g 0,01
MW (SD)	-1,62 (2,007)	-1,65 (2,993)	[-0,516; 0,542] 0,9617
LS MW (SE)	-1,05 (0,568)	-1,67 (0,497)	LS MD 0,61
95 %-KI	-2,193; 0,087	-2,663; -0,670	[-0,695; 1,923] 0,3511
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	44/51 (86)	42/48 (88)	Hedges` g 0,05
MW (SD)	-0,98 (2,663)	-1,12 (2,940)	[-0,373; 0,473] 0,8162
LS MW (SE)	-0,91 (0,512)	-1,18 (0,472)	LS MD 0,27
95 %-KI	-1,930; 0,106	-2,120; -0,242	[-0,852; 1,390] 0,6346
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	39/51 (76)	39/48 (81)	Hedges` g -0,14
MW (SD)	-0,87 (2,577)	-0,51 (2,480)	[-0,585; 0,304] 0,5354
LS MW (SE)	-0,70 (0,512)	-0,43 (0,451)	LS MD -0,27
95 %-KI	-1,717; 0,322	-1,326; 0,473	[-1,373; 0,832] 0,6261
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	39/51 (76)	37/48 (77)	Hedges` g 0,08
MW (SD)	-0,79 (2,191)	-1,03 (3,219)	[-0,366; 0,534] 0,7149
LS MW (SE)	-0,75 (0,508)	-1,15 (0,467)	LS MD

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	51	48	-
95 %-KI	-1,766; 0,261	-2,077; -0,215	0,39 [-0,762; 1,549] 0,4994

^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges' g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.

EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse

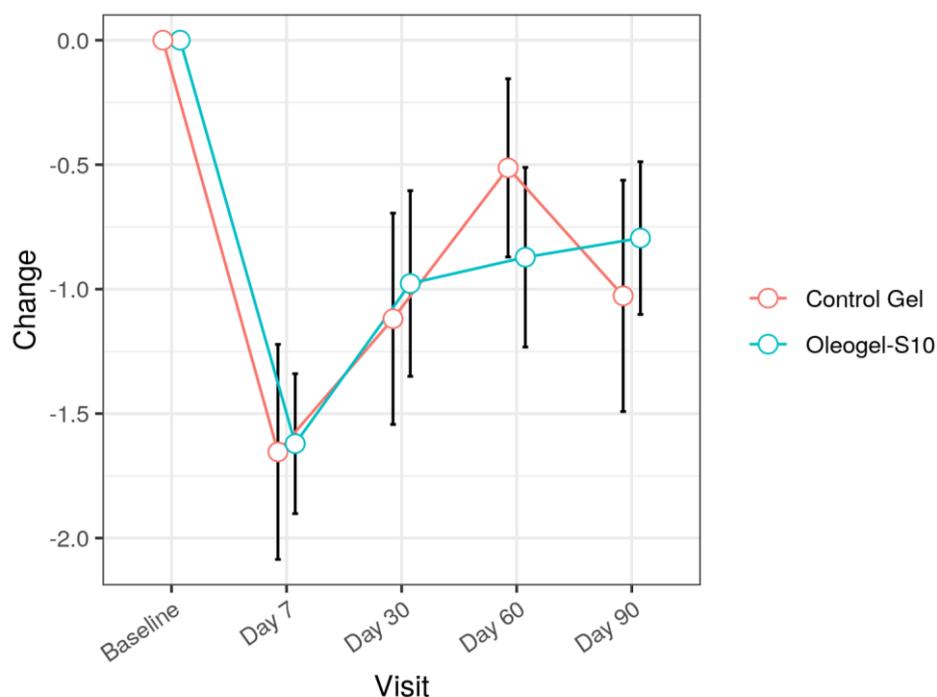


Abbildung 4-38: Veränderung der Schlafbeeinträchtigung gegenüber Baseline pro Visite
Mittelwertveränderungsplot

Die Analyse der Beeinträchtigung des Schlafes durch die EB zeigte keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.11 Morbidität: Patientenzufriedenheit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunktes „Patientenzufriedenheit“

Studie	Operationalisierung
EASE	<p>Die Patientenzufriedenheit nach der Behandlung mit Filsuvez Gel wurde mittels des TSQM (Version 9) bei Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren erhoben.</p> <p><u>Instrument</u></p> <p>Der TSQM-9 war ein Instrument mit 9 Fragen, welches die Zufriedenheit der Patienten mit der Studienmedikation maß. Für jede Frage galt, dass höhere Werte auf einen besseren Status hinwiesen.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der TSQM-9 erfragte auf einer 5- bzw. 7-Punkte-Skala, ob der Patient mit der Behandlung zufrieden war. Insbesondere Item 1 und Item 2 maßen dabei die Gesamtzufriedenheit bzw. -unzufriedenheit des Patienten mit dem Behandlungseffekt und der Symptomlinderung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frage 1: „Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie mit der Fähigkeit des Medikaments, Ihre Erkrankung zu verhindern oder zu behandeln?“ (7-Punkte-Skala) • Frage 2: „Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie mit der Art und Weise, wie das Medikament Ihre Symptome lindert?“ (7-Punkte-Skala) • Frage 3: „Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie mit der Zeit, die das Medikament braucht, um zu wirken?“ (7-Punkte-Skala) • Frage 4: „Wie einfach oder schwierig ist es, das Medikament in seiner jetzigen Form zu verwenden?“ (7-Punkte-Skala) • Frage 5: „Wie einfach oder schwierig ist es, zu planen, wann Sie das Medikament jedes Mal einnehmen werden?“ (7-Punkte-Skala) • Frage 6: „Wie bequem oder unpraktisch es ist, das Medikament wie vorgeschrieben anzuwenden?“ (7-Punkte-Skala) • Frage 7: „Wie zuversichtlich sind Sie insgesamt, dass die Anwendung dieses Medikaments gut für Sie ist?“ (5-Punkte-Skala) • Frage 8: „Wie sicher sind Sie, dass die positiven Aspekte des Medikamentes die negativen überwiegen?“ (5-Punkte-Skala) • Frage 9: „Wie zufrieden oder unzufrieden sind Sie unter Berücksichtigung aller Faktoren mit diesem Medikament?“ (7-Punkte-Skala) <p>Die Gesamtzufriedenheit mit der Behandlung wurde mittels Frage 9 des TSQM-9 bestimmt.</p> <p><u>Population</u></p> <p>Für die Auswertung der Wirksamkeit von Filsuvez Gel wurde das FAS herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Der Zufriedenheit mit der Behandlung wurde zwischen Baseline und Tag 90 der doppelblinden Phase der Studie bewertet. Die Beurteilung erfolgte an Tag 7 (nur wenn an diesem Tag eine Visite stattgefunden hat¹), 30, 60 und 90 der doppelblinden Phase.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Patientenzufriedenheit nach der Behandlung wird anhand des TSQM-9-Gesamtscores mittels ANCOVA analysiert. Die Behandlungsgruppe und die EB-Ausprägung werden als feste Effekte mit dem TSQM-9-Gesamtscore zu Baseline als Kovariate analysiert. Es werden die 95 %-KI für die LS Mittelwerte zwischen den Behandlungsgruppen berechnet.</p>
	<p>¹: Die Visite an Tag 7 konnte zur Entlastung der Patienten optional durch ein Telefongespräch ersetzt werden. In diesem Fall fand somit keine Präsenz-Visite statt.</p> <p>ANCOVA: Analysis of Covariance; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; TSQM-9: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Patientenzufriedenheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EASE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Patientenzufriedenheit“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Patientenzufriedenheit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für „TSQM-Responder für Item 1 (> 4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	51	48	RR	OR	ARR
TSQM-Responder für Item 1 (> 4)					
n (%)	51 (100)	48 (100)	0,97	0,92	-0,02
Ja (%)	35 (69)	35 (73)	[0,750; 1,263]	[0,386; 2,172]	[-0,205; 0,167]
Nein (%)	16 (31)	13 (27)	0,8403	0,8412	0,8412
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication;					

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „TSQM-Responder für Item 1 (≥ 4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	51	48	RR	OR	ARR
TSQM-Responder für Item 1 (≥ 4)					
n (%)	51 (100)	48 (100)	1,00	1,07	0,00
Ja (%)	47 (92)	44 (92)	[0,899; 1,123]	[0,237; 4,794]	[-0,102; 0,111]
Nein (%)	4 (8)	4 (8)	0,9316	0,9342	0,9342
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication;					

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „TSQM-Responder für Item 1 (< 4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	51	48	RR	OR	ARR
TSQM-Responder für Item 1 (< 4)					
n (%)	51 (100)	48 (100)	1,03 [0,547; 1,932]	1,04 [0,435; 2,479]	0,01 [-0,176; 0,192]
Ja (%)	14 (27)	14 (29)	0,9318	0,9329	0,9329
Nein (%)	37 (73)	34 (71)			
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication;					

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „TSQM-Responder für Item 2 (> 4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	51	48	RR	OR	ARR
TSQM-Responder für Item 2 (> 4)					
n (%)	51 (100)	48 (100)	0,81 [0,600; 1,088]	0,55 [0,241; 1,279]	-0,14 [-0,333; 0,055]
Ja (%)	29 (57)	35 (73)	0,1602	0,1668	0,1592
Nein (%)	22 (43)	13 (27)			
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication;					

Tabelle 4-86: Ergebnisse für „TSQM-Responder für Item 2 (≥ 4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	51	48	RR	OR	ARR
TSQM-Responder für Item 2 (≥ 4)					
n (%)	51 (100)	48 (100)	1,01	1,07	0,01
Ja (%)	45 (88)	42 (88)	[0,875; 1,162]	[0,310; 3,722]	[-0,122; 0,137]
Nein (%)	6 (12)	6 (12)	0,9075	0,9103	0,9104
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication;					

Tabelle 4-87: Ergebnisse für „TSQM-Responder für Item 2 (< 4)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	51	48	RR	OR	ARR
TSQM-Responder für Item 2 (< 4)					
n (%)	51 (100)	48 (100)	1,44	1,77	0,12
Ja (%)	19 (37)	14 (29)	[0,810; 2,577]	[0,723; 4,334]	[-0,062; 0,300]
Nein (%)	32 (63)	34 (71)	0,2131	0,2113	0,1977
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication;					

Die Responderanalysen der Patientenzufriedenheit zeigten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede zwischen Filsuvez Gel und Kontrollgel.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.12 Lebensqualität: Fehltage von Schule oder Arbeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunktes „Fehltage von Schule oder Arbeit“

Studie	Operationalisierung
EASE	<p>Die Fehltage von Schule oder Arbeit wurden durch Befragung von Patienten (bei Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren) oder Befragung der Eltern von Patienten (bei Patienten im Alter von < 14 Jahren) bestimmt.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Fehltage von Schule oder Arbeit wurden anhand der Frage „Wie viele Tage Schule oder Arbeit haben Sie während der letzten 14 Tage (oder seit Ihrer letzten Visite) aufgrund von Problemen im Zusammenhang mit EB verpasst?“ erfasst.</p> <p><u>Population</u></p> <p>Für die Auswertung der Wirksamkeit von Filsuvez Gel wurde das FAS herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Der Fehltage von Schule oder Arbeit wurden zwischen Baseline und Tag 90 der doppelblinden Phase der Studie bewertet. Die Erfassung erfolgte an Tag 0, 14, 30, 45, 60 und 90 der doppelblinden Phase.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Alle Fehltage von Schule oder Arbeit werden für die Dauer der doppelblinden Phase addiert und Behandlungsgruppen deskriptiv verglichen.</p>
EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Fehltag von Schule oder Arbeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EASE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Fehltag von Schule oder Arbeit“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Fehltag von Schule oder Arbeit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Veränderung der Anzahl wegen EB verpasster Schul- oder Arbeitstage gegenüber Baseline pro Visite“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Veränderung der Anzahl wegen EB verpasster Schul- oder Arbeitstage gegenüber Baseline pro Visite			
Baseline			
n/N (%)	65/108 (60)	71/113 (63)	-
MW (SD)	1,66 (2,944)	1,85 (2,994)	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 14			
n/N (%)	60/108 (56)	67/113 (59)	Hedges` g 0,17 [-0,177; 0,521] 0,3335
MW (SD)	-0,35 (2,686)	-0,82 (2,746)	
LS MW (SE)	-0,60 (0,450)	-1,01 (0,421)	LS MD 0,42 [-0,340; 1,172] 0,2780
95 %-KI	-1,488; 0,295	-1,847; -0,179	
Änderung zu Tag 30			
n/N (%)	57/108 (53)	66/113 (58)	Hedges` g 0,24 [-0,118; 0,593] 0,1904
MW (SD)	-0,25 (3,061)	-0,96 (2,941)	
LS MW (SE)	-0,48 (0,483)	-0,93 (0,448)	LS MD 0,45 [-0,368; 1,273] 0,2771
95 %-KI	-1,438; 0,476	-1,822; -0,045	
Änderung zu Tag 45			
n/N (%)	52/108 (48)	64/113 (57)	Hedges` g 0,01 [-0,352; 0,380] 0,9418
MW (SD)	-0,75 (3,022)	-0,80 (3,704)	
LS MW (SE)	-1,15 (0,460)	-0,94 (0,419)	LS MD -0,21 [-0,999; 0,575] 0,5943
95 %-KI	-2,064; -0,243	-1,771; -0,111	
Änderung zu Tag 60			
n/N (%)	55/108 (51)	66/113 (58)	Hedges` g 0,35 [-0,015; 0,706] 0,0605
MW (SD)	0,40 (3,710)	-0,86 (3,573)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,594)	-1,01 (0,553)	LS MD 0,98 [-0,047; 1,997] 0,0612
95 %-KI	-1,211; 1,143	-2,104; 0,086	

EASE ITT	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	
N	108	113	-
Änderung zu Tag 90			
n/N (%)	48/108 (44)	52/113 (46)	Hedges` g 0,18
MW (SD)	-0,17 (3,347)	-0,77 (3,473)	[-0,218; 0,568] 0,3824
LS MW (SE)	-0,31 (0,594)	-0,42 (0,524)	LS MD 0,10
95 %-KI	-1,495; 0,867	-1,456; 0,625	[-0,812; 1,014] 0,8264
<p>^aDie Veränderung der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI und p-Wert zu jedem spezifizierten Zeitpunkt wurden mit einer ANCOVA, stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße bei Baseline mit Baseline-Wert als Kovariate, auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert. Das Effektmaß Hedges` g ist die Differenz der Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung.</p> <p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Mittelwertdifferenz der kleinsten Quadrate; LS MW (SE): Mittelwert der kleinsten Quadrate (Standardfehler); MW (SD): Mittelwert (Standardabweichung); N: Patienten mit Baselinewert; n: Anzahl der Patienten mit Baselinewert in der Analyse</p>			

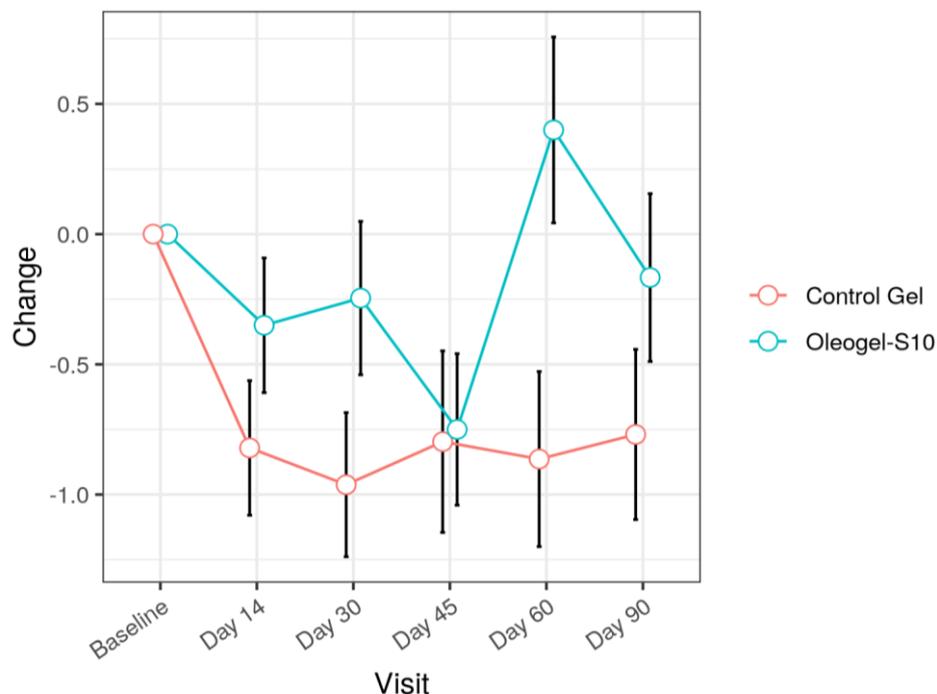


Abbildung 4-39: Veränderung der Anzahl wegen EB verpasster Schul- oder Arbeitstage gegenüber Baseline pro Visite Mittelwertveränderungsplot

Die Analyse der Veränderung der Anzahl wegen EB verpasster Schul- oder Arbeitstage zeigte keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.13 Sicherheit: UE – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunktes „UE“

Studie	Operationalisierung
EASE	<p>Als UE wurde jedes unerwünschte medizinische Ereignis definiert, welches während der klinischen Studie nach der ersten Behandlung mit der Studienmedikation und bis zu vier Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation auftrat. Es musste nicht zwingend ein kausaler Zusammenhang zur Studienmedikation bestehen. Unerwünschte Ereignisse konnten jegliche nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptome oder Krankheiten sein, die zeitlich mit der Verwendung der Studienmedikation in Zusammenhang standen, unabhängig davon, ob sie als arzneimittelbedingt angesehen wurden oder nicht.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die UE wurden entsprechend der aktuellen MedDRA Terminologie (Version 23.0) kodiert und der Schweregrad der UE anhand der CTCAE (Version 4.03) bewertet.</p> <p>Die UE wurden durch den Patienten oder seinen Erziehungsberechtigten berichtet oder durch den Prüfarzt erfasst und in der Krankenakte des Patienten sowie im Abschnitt UE/SUE des eCRF dokumentiert. Der Prüfarzt war verantwortlich für die Dokumentation und den Bericht von UE. Folgende Informationen zu UE wurden erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad nach CTCAE (Version 4.03) (mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich, Tod) • Kausalzusammenhang (sicher, wahrscheinlich, möglich, unwahrscheinlich, vorbehaltlich/nicht klassifiziert, nicht klassifizierbar) <p><u>Population</u></p> <p>Für die Auswertung der Verträglichkeit von Filsuvez Gel wurde das SAF herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UE erfolgte kontinuierlich vom Beginn der doppelblinden Phase bis 4 Wochen nach Ende der letzten Administration der Studienmedikation in der Open-Label-Phase.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p>

Studie	Operationalisierung
	Die Ergebnisse für UE werden ausschließlich deskriptiv dargestellt. Im Folgenden werden die UE nach SOC (kodiert nach MedDRA Version 23.0), PT und Schweregrad tabellarisch mit Anzahl und Anteil der betroffenen Patienten dargestellt.
	EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; eCRF: elektronisches Case Report Form; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EASE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UE“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „UE“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.13.1 UE Gesamt – RCT

Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE					
n (%)	108 (100)	113 (100)	1,02	1,09	0,01
Ja (%)	88 (81)	91 (81)	[0,895; 1,154]	[0,551; 2,153]	[-0,090; 0,116]
Nein (%)	20 (19)	22 (19)	0,8065	0,8065	0,8064
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Es trat kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf Patienten mit UE (gesamt) auf. Auch für die UE nach SOC und PT zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen mit Filsuvez Gel und Kontrollgel behandelten Patienten. Die vollständige Analyse befindet sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.13.2 UE nach Schweregrad – RCT

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE gemäß Schweregrad					
Mild					
n (%)	108 (100)	113 (100)	1,16	1,54	0,10
Ja (%)	76 (70)	70 (62)	[0,956; 1,396]	[0,873; 2,714]	[-0,029; 0,219]
Nein (%)	32 (30)	43 (38)	0,1349	0,1364	0,1317

Studie EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Moderat					
n (%)	108 (100)	113 (100)	0,79	0,67	-0,09
Ja (%)	37 (34)	49 (43)	[0,565; 1,096]	[0,383; 1,165]	[-0,218; 0,034]
Nein (%)	71 (66)	64 (57)	0,1568	0,1550	0,1516
Schwer					
n (%)	108 (100)	113 (100)	2,40	2,86	0,07
Ja (%)	13 (12)	6 (5)	[0,984; 5,872]	[0,966; 8,445]	[0,001; 0,143]
Nein (%)	95 (88)	107 (95)	0,0543	0,0577	0,0481
Lebensbedrohlich					
n (%)	108 (100)	113 (100)	NA		0,01
Ja (%)	1 (1)	0 (0)	[NA; NA]		[-0,009; 0,027]
Nein (%)	107 (99)	113 (100)	NA		0,3258
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not Applicable (nicht zutreffend); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Es trat kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf Patienten mit milden UE, Patienten mit moderaten oder schweren UE sowie Patienten mit schweren UE auf. Dies galt ebenfalls für die Analysen der UE nach SOC und PT nach Schweregraden. Die vollständige Analyse befindet sich in Anhang 4-G.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.14 Sicherheit: Therapieabbruch aufgrund von UE – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-95: Operationalisierung des Endpunktes „Therapieabbruch aufgrund von UE“

Studie	Operationalisierung
EASE	Bei „Therapieabbruch aufgrund von UE“ handelte es sich um alle Behandlungsabbrüche, die aufgrund eines UE (Definition siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.13) erfolgten. <u>Population</u> Für die Auswertung der Verträglichkeit von Filsuvez Gel wurde das SAF herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). <u>Erhebungszeitraum</u> Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von Therapieabbrüchen aufgrund eines UE erfolgte kontinuierlich. <u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u> Dargestellt werden Anzahl und Anteil der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund eines UE nach SOC und PT (kodiert nach MedDRA Version 23.0).
EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „Therapieabbruch aufgrund von UE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EASE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund UE“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE					
n (%)	108 (100)	113 (100)	0,79	0,79	-0,01
Ja (%)	3 (3)	4 (4)	[0,179; 3,473]	[0,175; 3,539]	[-0,054; 0,039]
Nein (%)	105 (97)	109 (96)	0,7537	0,7539	0,7529
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Anzahl der Patienten, welche die Behandlung aufgrund von UE abbrachen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.15 Sicherheit: SUE – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-98: Operationalisierung des Endpunktes „SUE“

Studie	Operationalisierung
EASE	<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren jegliche unerwünschte medizinische Ereignisse oder Auswirkungen, die unabhängig von der Dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führten (Tod war das Ergebnis; das Ereignis, welches zum Tod führte, war das SUE), • lebensbedrohlich waren, • eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung erforderten, • zu bestehender oder signifikanter Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit führten und/oder • eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsdefekt waren. <p><u>Erhebung</u> Die SUE wurden entsprechend der aktuellen MedDRA Terminologie (Version 23.0) kodiert. Die SUE wurden durch den Patienten oder seinen Erziehungsberechtigten berichtet oder durch den Prüfarzt erfasst und in der Krankenakte des Patienten sowie im Abschnitt UE/SUE des eCRF dokumentiert. Der Prüfarzt war verantwortlich für die Dokumentation und den Bericht von SUE. Wichtige UE mussten nicht direkt lebensbedrohlich sein, zum Tod oder zur Hospitalisierung führen, konnten aber den Patienten gefährden oder eine Intervention erfordern, um eine der oben genannten Folgen zu verhindern. Diese UE wurden ebenfalls als SUE betrachtet.</p> <p><u>Population</u> Für die Auswertung der Verträglichkeit von Filsuvez Gel wurde das SAF herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u> Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von SUE erfolgte kontinuierlich vom Beginn der doppelblinden Phase bis 4 Wochen nach Ende der letzten Administration der Studienmedikation in der Open-Label-Phase.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u> Die Ergebnisse für SUE werden ausschließlich deskriptiv dargestellt. Im Folgenden werden die SUE nach SOC (kodiert nach MedDRA Version 23.0), PT und Schweregrad tabellarisch mit Anzahl und Anteil der betroffenen Patienten dargestellt.</p>
<p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; eCRF: elektronisches Case Report Form; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SAF: Safety Analysis Set; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „SUE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EASE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SUE“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „SUE“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem SUE					
n (%)	108 (100)	113 (100)	1,24	1,28	0,01
Ja (%)	7 (6)	6 (5)	[0,430; 3,573]	[0,387; 4,228]	[-0,047; 0,071]
Nein (%)	101 (94)	107 (95)	0,6909	0,6874	0,6867

Studie EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen Filsuvez Gel und Kontrollgel in Bezug auf die Anzahl an Patienten, die ein SUE erlitten.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.16 Sicherheit: UE aus der SMQ-Analyse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Operationalisierung des Endpunktes „UE aus der SMQ-Analyse“

Studie	Operationalisierung
EASE	<p>Die Untersuchung der UE aus der SMQ-Analyse wurde basierend auf dem SAF für alle UE nach PT durchgeführt, um festzustellen, ob es Tendenzen gibt, die auf ein Sicherheitssignal hindeuten.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Ergebnisse der UE aus der SMQ-Analyse wurden durch den Sponsor beurteilt und folgende SMQ weiter evaluiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeit • Bösartige Hautkrankheiten • Blutung • Anämie <p><u>Population</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Für die Auswertung der Verträglichkeit von Filsuvez Gel wurde das SAF herangezogen (Erläuterung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Die Erfassung der Anzahl und des Anteils von UE nach PT erfolgte kontinuierlich vom Beginn der doppelblinden Phase bis 4 Wochen nach Ende der letzten Administration der Studienmedikation in der Open-Label-Phase.</p> <p><u>Statistik/Darstellung der Ergebnisse</u></p> <p>Die Ergebnisse für UE aus der SMQ-Analyse werden im Folgenden tabellarisch nach PT (kodiert nach MedDRA Version 23.0) mit Anzahl und Anteil der betroffenen Patienten dargestellt.</p>
<p>EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms; SAF: Safety Analysis Set; SMQ: Standardised MedDRA Queries; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunktes „UE aus der SMQ-Analyse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
EASE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten, der Prüfarzt, das Studienpersonal des Studienzentrums und der Sponsor waren für die Studienbehandlung verblindet. Somit kann das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UE aus der SMQ-Analyse“ insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „UE aus der SMQ-Analyse“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE aus der SMQ-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel			
N	108	113	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE aus der SMQ-Analyse					
n (%)	108 (100)	113 (100)	1,17	1,22	0,03
Ja (%)	23 (21)	20 (18)	[0,683; 2,005]	[0,622; 2,380]	[-0,074; 0,135]
Nein (%)	85 (79)	93 (82)	0,5683	0,5671	0,5671
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede bezüglich der Anzahl der Patienten, die ein UE aus der SMQ-Analyse erlitten.

Tabelle 4-104: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE aus der SMQ-Analyse gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel			
N	108	113	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE aus der SMQ-Analyse gemäß Schweregrad					
Mild					
n (%)	108 (100)	113 (100)	1,27	1,29	0,02
Ja (%)	11 (10)	9 (8)	[0,539; 2,977]	[0,514; 3,247]	[-0,055; 0,098]
Nein (%)	97 (90)	104 (92)	0,5881	0,5863	0,5860

Studie EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Moderat					
n (%)	108 (100)	113 (100)	0,54 [0,209; 1,416] 0,2123	0,51 [0,182; 1,454] 0,2097	-0,05 [-0,115; 0,024] 0,2002
Ja (%)	6 (6)	11 (10)			
Nein (%)	102 (94)	102 (90)			
Schwer					
n (%)	108 (100)	113 (100)	NA [NA; NA] NA		0,07 [0,023; 0,121] 0,0038
Ja (%)	8 (7)	0 (0)			
Nein (%)	100 (93)	113 (100)			
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Die Analyse der UE aus der SMQ-Analyse gemäß Schweregrad zeigte für schwere UE einen statistisch signifikanten Nachteil für Filsuvez Gel gegenüber Kontrollgel, dieser lag jedoch innerhalb des Bereiches der klinischen Irrelevanz.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE „Überempfindlichkeit“ aus der SMQ-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE „Überempfindlichkeit“ aus der SMQ-Analyse					
n (%)	108 (100)	113 (100)	0,79 [0,374; 1,685] 0,5487	0,77 [0,334; 1,788] 0,5472	-0,03 [-0,110; 0,058] 0,5453
Ja (%)	11 (10)	14 (12)			
Nein (%)	97 (90)	99 (88)			

Studie EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE „Überempfindlichkeit“ aus der SMQ-Analyse gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE „Überempfindlichkeit“ aus der SMQ-Analyse gemäß Schweregrad					
Mild					
n (%)	108 (100)	113 (100)	0,91 [0,307; 2,684]	0,90 [0,295; 2,768]	-0,01 [-0,068; 0,057]
Ja (%)	6 (6)	7 (6)	0,8608	0,8599	0,8598
Nein (%)	102 (94)	106 (94)			
Moderat					
n (%)	108 (100)	113 (100)	0,42 [0,113; 1,558]	0,40 [0,100; 1,596]	-0,04 [-0,092; 0,017]
Ja (%)	3 (3)	7 (6)	0,1947	0,1940	0,1780
Nein (%)	105 (97)	106 (94)			
Schwer					
n (%)	108 (100)	113 (100)	NA [NA; NA]		0,02 [-0,007; 0,042]
Ja (%)	2 (2)	0 (0)	NA		0,1689
Nein (%)	106 (98)	113 (100)			

Studie ITT	EASE	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
		Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N		108	113	RR	OR	ARR
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt.						
ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not Applicable (nicht zutreffend); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-107: Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem UE „Bösartige Tumore der Haut“ aus der SMQ-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ITT	EASE	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
		Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N		108	113	RR	OR	ARR
Patienten mit mindestens einem UE „Bösartige Tumore der Haut“ aus der SMQ-Analyse						
n (%)		108 (100)	113 (100)	NA [NA; NA]		0,01 [-0,009; 0,028]
Ja (%)		1 (1)	0 (0)	NA		0,3123
Nein (%)		107 (99)	113 (100)			
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt.						
ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not Applicable (nicht zutreffend); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko						

Tabelle 4-108: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE „Bösartige Tumore der Haut“ aus der SMQ-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UE „Bösartige Tumore der Haut“ aus der SMQ-Analyse					
n (%)	108 (100)	113 (100)	NA [NA; NA]		0,01 [-0,009; 0,028]
Ja (%)	1 (1)	0 (0)	NA		0,3123
Nein (%)	107 (99)	113 (100)			
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not Applicable (nicht zutreffend); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem UE „Blutung“ aus der SMQ-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Patienten mit mindestens einem UE „Blutung“ aus der SMQ-Analyse					
n (%)	108 (100)	113 (100)	1,65 [0,397; 6,865]	1,69 [0,387; 7,377]	0,02 [-0,031; 0,066]
Ja (%)	5 (5)	3 (3)	0,4908	0,4849	0,4823
Nein (%)	103 (95)	110 (97)			
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE „Blutung“ aus der SMQ-Analyse gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE „Blutung“ aus der SMQ-Analyse gemäß Schweregrad					
Mild					
n (%)	108 (100)	113 (100)	1,47	1,49	0,01
Ja (%)	3 (3)	2 (2)	[0,246; 8,811]	[0,240; 9,218]	[-0,031; 0,048]
Nein (%)	105 (97)	111 (98)	0,6719	0,6697	0,6682
Moderat					
n (%)	108 (100)	113 (100)	2,02	2,02	0,01
Ja (%)	2 (2)	1 (1)	[0,171; 23,793]	[0,180; 22,650]	[-0,022; 0,040]
Nein (%)	106 (98)	112 (99)	0,5772	0,5695	0,5651
Schwer					
n (%)	108 (100)	113 (100)			
Ja (%)	1 (1)	0 (0)	NA	NA	0,01
Nein (%)	107 (99)	113 (100)	[NA; NA]	NA	[-0,009; 0,026]
<p>^aRR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi²-Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt.</p> <p>ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not Applicable (nicht zutreffend); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>					

Tabelle 4-111: Ergebnisse für „Patienten mit mindestens einem UE „Anämie“ aus der SMQ-Analyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Patienten mit mindestens einem UE „Anämie“ aus der SMQ-Analyse					
n (%)	108 (100)	113 (100)	2,03 [0,630; 6,556]	2,10 [0,618; 7,116]	0,04 [-0,023; 0,098]
Ja (%)	8 (7)	4 (4)	0,2357	0,2348	0,2262
Nein (%)	100 (93)	109 (96)			
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Tabelle 4-112: Ergebnisse für „Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE „Anämie“ aus der SMQ-Analyse gemäß Schweregrad“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE „Anämie“ aus der SMQ-Analyse gemäß Schweregrad					
Mild					
n (%)	108 (100)	113 (100)	1,92 [0,197; 18,626]	1,92 [0,183; 20,020]	0,01 [-0,023; 0,041]
Ja (%)	2 (2)	1 (1)	0,5752	0,5870	0,5784
Nein (%)	106 (98)	112 (99)			
Moderat					
n (%)	108 (100)	113 (100)	0,36 [0,038; 3,323]	0,34 [0,035; 3,404]	-0,02 [-0,052; 0,018]
Ja (%)	1 (1)	3 (3)	0,3642	0,3618	0,3349
Nein (%)	107 (99)	110 (97)			

Studie EASE ITT	Behandlungsarm		Filsuvez Gel vs. Kontrollgel		
	Filsuvez Gel	Kontrollgel	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert ^a		
N	108	113	RR	OR	ARR
Schwer					
n (%)	108 (100)	113 (100)	NA [NA; NA]		0,05 [0,006; 0,085]
Ja (%)	5 (5)	0 (0)	NA		0,0236
Nein (%)	103 (95)	113 (100)			
^a RR, OR, ARR und die dazugehörigen 95 %-KI mit p-Wert nach dem CMH-Chi ² -Hypothesentest wurden stratifiziert nach den zwei Faktoren „EB-Ausprägung“ und „Wundgröße“ berechnet und dargestellt. ARR: Absolute Risikoreduktion; EASE: Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Population; n: Anzahl der Patienten in der Analyse; NA: Not Applicable (nicht zutreffend); OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko					

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich des Auftretens schwerer UE „Anämie“ aus der SMQ-Analyse für Filsuvez Gel gegenüber Kontrollgel. Das Ergebnis lag jedoch im Bereich der klinischen Irrelevanz.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Diskussion zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-113: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Für Orphan Drugs ist gemäß Anlage II.1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA (Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgabe für technische Standards) eine Darstellung von Subgruppenanalysen nicht zwingend notwendig (Abschnitt 3.1) [4]. Auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen wird daher innerhalb dieses Dossiers verzichtet.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-114 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-114: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen

„weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
BEB-13 (EASE)	ja ^e	ja	nein	ja [44]	ja [45; 46; 51]	ja [43; 47]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.

e: Als Auflage von der europäischen Zulassungsbehörde gefordert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-115: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits bezogene Lebensqualität t>	<Endpunkt >	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-116: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-119: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend,

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-120: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-121: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits bezogene Lebensqualität t>	<Endpunkt >	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-123: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-124: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits bezogene Lebensqualität t>	<Endpunkt >	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-125: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für die Nutzenbewertung von Filsuvez Gel zur Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit DEB und JEB bei Patienten ab einem Alter von 6 Monaten liegt die Phase 3-Studie EASE vor. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multinationale und multizentrische Studie, die der Evidenzstufe Ib laut Verfo des G-BA entspricht [4].

Die Darstellung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer umfassenden Analyse aller patientenrelevanten Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie auf Endpunktebene war niedrig, die Studienqualität hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte valide und patientenrelevant. Signifikante Daten belegen die Aussagesicherheit der Studie EASE. Im Hinblick auf die Evidenzstufe, die Studienqualität und die Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Nutzen von Filsuvez Gel eine hohe Validität und Aussagekraft und sind geeignet, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen abzuleiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Epidermolysis bullosa umfasst eine Gruppe klinisch heterogener Genodermatosen, die zu einer erhöhten mukokutanen Fragilität und Blasenbildung in Folge minimaler mechanischer Einwirkung führen. Nach der Eröffnung der jeweiligen Blasen leiden JEB- und DEB-Patienten über lange Zeiträume unter Wunden (zunächst oberflächliche Wunden, die jedoch im Falle einer Chronifizierung und/oder Infektion tiefer gelegene Gewebsschichten involvieren können), die mit Schmerzen und Juckreiz verbunden sind. Oft versuchen EB-Patienten das Auftreten neuer Wunden möglichst gering zu halten. Dies ist jedoch besonders schwierig für kleine Kinder, da schon eine geringfügige mechanische Einwirkung zur Entstehung von oberflächlichen Wunden führt. Die Wundversorgung ist nicht nur zeitintensiv, sondern auch schmerzhaft. Insbesondere der regelmäßige Wechsel der Wundauflagen führt zu großen Schmerzen bei den Patienten. Die Beeinträchtigung der Schutzbarriere der Haut führt außerdem zu einem erhöhten Infektionsrisiko. Die von EB-Patienten wahrgenommene Schwere der Erkrankung ergibt sich nicht nur aus der Gesamtwundbelastung mit Symptomen wie Schmerz und Juckreiz, sondern auch aus einem komplexen und zeitaufwendigen Wundversorgungsprozess. Die Mehrzahl der Patienten sind Kinder, die unter dem schmerzhaften und zeitintensiven Wundversorgungsprozess besonders leiden. Insgesamt beeinträchtigt die EB also die Lebensqualität der Patienten immens und ein schnellerer Wundverschluss kann dazu beitragen, das Leiden von JEB und DEB-Patienten zu vermindern.

Der Zusatznutzen von Filsuvez Gel basiert auf einem klinisch relevanten Effekt auf den Wundverschluss (gemessen anhand des Wundverschlusses der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen) sowie weiteren statistisch signifikanten Effekten für die patientenrelevanten Endpunkte „Schmerz“ und „Häufigkeit des Wundauflagenwechsels“ innerhalb der Dimension Morbidität zugunsten von Filsuvez Gel. Somit zeigte sich eine positive Beeinflussung des Wundverschlusses von oberflächlichen EB-Wunden durch Filsuvez Gel. Außerdem zeigte sich ein numerischer Vorteil von Filsuvez Gel in Bezug auf ein selteneres Auftreten und einen geringeren Schweregrad von Wundinfektionen der Zielwunde. Weiterhin ließen sich insgesamt eine Reduktion der Wundbelastung (gemessen anhand des BSAP) und des Juckreizes gegenüber Baseline im Verlauf der Behandlung mit Filsuvez Gel beobachten. Das häufigere Auftreten eines Wundverschlusses innerhalb von 45 Tagen sowie die Reduktion des BSAP gegenüber Baseline spiegelten sich in der reduzierten Anzahl der Wundauflagenwechsel und weniger durch die Patienten berichtete Schmerzen wider. Weiterhin lässt sich sagen, dass hinsichtlich der Sicherheit keine relevanten oder statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Kontrollgel auftraten und das allgemeine Sicherheitsprofil von Filsuvez Gel bei JEB- und DEB-Patienten im Alter von über 6 Monaten durch die EMA als akzeptabel eingestuft wurde. Zusammengefasst stellen die beobachteten Effekte von Filsuvez Gel einen relevanten Vorteil für Patienten und einen entsprechenden Zusatznutzen für die Patienten dar.

Für Filsuvez Gel ergibt sich in der Zusammenfassung daher ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** für Patienten mit DEB und JEB.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-126: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten ab einem Alter von 6 Monaten mit oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa	Gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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 2022. Fachinformation Filsuvez® - Stand Juni 2022.
2. European Medicines Agency (EMA) 2012. Public summary of opinion on orphan designation. Dry extract from Birch bark (DER 0.1-0.2:1), extraction solvent n-heptane 95% (V/V) for the treatment of epidermolysis bullosa.
3. European Medicines Agency (EMA) 2022. Orphan Maintenance Assessment Report. Dry extract from birch bark (DER 5-10 :1), extraction solvent n-heptane 95% (w/w) for the treatment of epidermolysis bullosa. EU/3/10/845.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18.03.2022, in Kraft getreten am 25.06.2022.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Allgemeine Methoden Version 6.1.
6. Food and Drug Administration (FDA) 2006. Guidance for Industry Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds — Developing Products for Treatment.
7. European Medicines Agency (EMA) 2018. Follow-up Protocol Assistance. Birch bark extract (Oleogel-S10). Procedure No.: EMEA/H/SA/2179/1/FU/2/2018/PA/SME/II.
8. European Medicines Agency (EMA) 2017. Follow-up Protocol Assistance. Birch bark extract (Oleogel-S10). Procedure No.: EMEA/H/SA/2179/1/FU/1/2016/PA/SME/III.
9. Romanelli, M., Dini, V., Rogers, L. C., Hammond, C. E. & Nixon, M. A. 2008. Clinical evaluation of a wound measurement and documentation system. *Wounds : a compendium of clinical research and practice*, 20, 258-64.

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. 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.
12. Danial, C., Adeduntan, R., Gorell, E. S., Lucky, A. W., Paller, A. S., Bruckner, A., Pope, E., Morel, K. D., Levy, M. L., Li, S., Gilmore, E. S. & Lane, A. T. 2015. Prevalence and characterization of pruritus in epidermolysis bullosa. *Pediatric dermatology*, 32, 53-9.
13. Fine, J. D., Johnson, L. B., Weiner, M. & Suchindran, C. 2004. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. *Clinical and experimental dermatology*, 29, 122-7.
14. 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.
15. Eichstadt, S., Barriga, M., Ponakala, A., Teng, C., Nguyen, N. T., Siprashvili, Z., Nazaroff, J., Gorell, E. S., Chiou, A. S., Taylor, L., Khuu, P., Keene, D. R., Rieger, K., Khosla, R. K., Furukawa, L. K., Lorenz, H. P., Marinkovich, M. P. & Tang, J. Y. 2019. Phase 1/2a clinical trial of gene-corrected autologous cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *JCI insight*, 4.
16. Mauritz, P. J., Bolling, M., Duipmans, J. C. & Hagedoorn, M. 2021. The relationship between quality of life and coping strategies of children with EB and their parents. *Orphanet journal of rare diseases*, 16, 53.
17. European Medicines Agency (EMA) 2022. European Public Assessment Report Filsuvez®.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-042: Oleogel-S10 (Birken-Triterpene).
19. Fine, J. D. 2013. Cumulative life course impairment by epidermolysis bullosa. *Current problems in dermatology*, 44, 91-101.
20. Mellerio, J. E. 2010. Infection and colonization in epidermolysis bullosa. *Dermatologic clinics*, 28, 267-9, ix.
21. Denyer, J., Pillay, E. & Clapham, J. 2017. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. *Wounds International*, 2017.
22. Brandling-Bennett, H. A. & Morel, K. D. 2010. Common wound colonizers in patients with epidermolysis bullosa. *Pediatric dermatology*, 27, 25-8.

23. Minimas, D. A. 2007. A critical evaluation of the Lund and Browder chart. *Wounds UK*, 3, 58-68.
24. 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. 2020. Patient-reported outcomes and quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A global cross-sectional survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*.
25. 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 journal of rare diseases*, 16, 175.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab.
27. 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.
28. Rogers, C. L., Gibson, M., Kern, J. S., Martin, L. K., Robertson, S. J., Daniel, B. S., Su, J. C., Murrell, O. G. C., Feng, G. & Murrell, D. F. 2021. A comparison study of outcome measures for epidermolysis bullosa: Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI) and the Instrument for Scoring Clinical Outcomes of Research for Epidermolysis Bullosa (iscorEB). *JAAD Int*, 2, 134-52.
29. Jain, S., Harris, A., Su, J., Orchard, D., Warren, L., McManus, H. & Murrell, D. 2017. The Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI): grading disease severity and assessing responsiveness to clinical change in epidermolysis bullosa. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31, 692-8.
30. Morris, V., Murphy, L. M., Rosenberg, M., Rosenberg, L., Holzer, C. E., 3rd & Meyer, W. J., 3rd 2012. Itch assessment scale for the pediatric burn survivor. *Journal of burn care & research : official publication of the American Burn Association*, 33, 419-24.
31. Haest, C., Casaer, M. P., Daems, A., De Vos, B., Vermeersch, E., Morren, M. A., Van Steenberghe, W., Ceuppens, J. L. & Moons, P. 2011. Measurement of itching: validation of the Leuven Itch Scale. *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries*, 37, 939-50.
32. Merkel, S. I., Voepel-Lewis, T., Shayevitz, J. R. & Malviya, S. 1997. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatric nursing*, 23, 293-7.

33. Voepel-Lewis, T., Zanutti, J., Dammeyer, J. A. & Merkel, S. 2010. Reliability and validity of the face, legs, activity, cry, consolability behavioral tool in assessing acute pain in critically ill patients. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses*, 19, 55-61.
34. Willis, M. H., Merkel, S. I., Voepel-Lewis, T. & Malviya, S. 2003. FLACC Behavioral Pain Assessment Scale: a comparison with the child's self-report. *Pediatric nursing*, 29, 195-8.
35. Wong, D. L. & Baker, C. M. 1988. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatric nursing*, 14, 9-17.
36. Garra, G., Singer, A. J., Taira, B. R., Chohan, J., Cardoz, H., Chisena, E. & Thode, H. C., Jr. 2010. Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in pediatric emergency department patients. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, 17, 50-4.
37. Martin, K., Geuens, S., Asche, J. K., Bodan, R., Browne, F., Downe, A., García García, N., Jaega, G., Kennedy, B., Mauritz, P. J., Pérez, F., Soon, K., Zmazek, V. & Mayre-Chilton, K. M. 2019. Psychosocial recommendations for the care of children and adults with epidermolysis bullosa and their family: evidence based guidelines. *Orphanet journal of rare diseases*, 14, 133.
38. Fine, J.-D. 2010. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J of Rare Dis*, 5, 1-17.
39. Horn, H. M. & Tidman, M. J. 2002. Quality of life in epidermolysis bullosa. *Clinical and experimental dermatology*, 27, 707-10.
40. 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.
41. Blome, C., Baade, K., Debus, E. S., Price, P. & Augustin, M. 2014. The "Wound-QoL": a short questionnaire measuring quality of life in patients with chronic wounds based on three established disease-specific instruments. *Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, 22, 504-14.
42. Bharmal, M., Payne, K., Atkinson, M. J., Desrosiers, M. P., Morisky, D. E. & Gemmen, E. 2009. Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. *Health and quality of life outcomes*, 7, 36.
43. Bruckner, A. L., Kern, J. S., Sprecher, E., Davis, C. S., Cunningham, T., Sumeray, M. & Murrell, D. F. 2021. Efficacy and safety of oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa-results of 3 months double-blind treatment of the phase 3 study 'EASE'. *Pediatric dermatology*, 38, 1423-4.

44. 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 1.0.
45. clinicaltrials.gov 2017. Registereintrag. Phase III Efficacy and Safety Study of Oleogel-S10 in Epidermolysis Bullosa (EASE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03068780>.
46. EU-CTR 2017. Registereintrag. 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. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002066-32>.
47. Kern, J. S., Schwieger-Briel, A., Löwe, S., Sumeray, M., Davis, C. & Martinez, A. E. 2019. Oleogel-S10 Phase 3 study "EASE" for epidermolysis bullosa: study design and rationale. *Trials*, 20, 350.
48. 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.
49. Kiritsi, D. & Nyström, A. 2018. Recent advances in understanding and managing epidermolysis bullosa. *F1000Research*, 7.
50. Reimer, A., Bruckner-Tuderman, L. & Ott, H. 2018. Mapping health care of rare diseases: the example of epidermolysis bullosa in Germany. *Orphanet journal of rare diseases*, 13, 197.
51. Ictrp 2017. Registereintrag. A Clinical Trial which compare the safety and efficacy of a wound gel, the study treatment, or a sunflower oil-based vehicle gel in patients with Inherited Epidermolysis Bullosa (EB). *Euctr2016-002066-32-Gb*. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002066-32.
52. Amryt Pharma 2020. Statistical Analysis Plan BEB-13. Double-blind, Randomised, Vehiclecontrolled, Phase III, Efficacy and Safety Study with 24-month Open-label Follow-up of Oleogel-S10 in Patients with Inherited Epidermolysis Bullosa. Version 4.0.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	03.08.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Oleogel-S10"	8
#2	"birch bark extract"	23
#3	"triterpene extract"	23
#4	Filsuvez	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	45
#6	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	1358149
#7	#5 AND #6	7

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	03.08.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur klinische Studien [Trials]	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Oleogel-S10"	26
#2	"birch bark extract"	12
#3	"triterpene extract"	4
#4	Filsuvez	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	32

All results	32
Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	32
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0
Other Reviews	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	03.08.2022	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong <i>et al.</i> , 2006; max sen/pre	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'birch bark extract'/exp	65
#2	'Oleogel-S10'	16
#3	'birch bark extract'	65
#4	'triterpene extract'	41
#5	filuvez	1
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	101
#7	'random*':ab,ti,kw OR 'placebo*':de,ab,ti,kw OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti,kw)	2101204
#8	#6 AND #7	17

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	03.08.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	"Oleogel-S10" OR "birch bark extract" OR "triterpene extract" OR Filsuvez
Treffer	36 Einträge für 13 Studien

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	03.08.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Intervention: "Oleogel-S10" OR "birch bark extract" OR "triterpene extract" OR Filsuvez
Treffer	9

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.08.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	"Oleogel-S10" OR "birch bark extract" OR "triterpene extract" OR Filsuvez
Treffer	8

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studie	Ein-/Ausschluss
1	Nicht zutreffend.	-

In der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine Studien im Volltext ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ClinicalTrials.gov					
1	Nct01294254	Trial to Compare Intra-individually the Efficacy and Tolerance of Oleogel-S10 Versus Moist Wound Healing Dressing Alone in Accelerating the Epithelialization of Split Thickness Skin Graft Donor Sites (OleoSplit)	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294254	A1
2	Nct01294241	Oleogel-S10 in Wound Healing of Inherited Epidermolysis Bullosa (BEB-10)	2010	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01294241	A2
3	Nct01657292	Oleogel-S10 Versus Standard of Care in Healing of Grade 2a Burn Wounds	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657292	A1
4	Nct01657305	Oleogel-S10 in Wound Healing of Split-Thickness Skin Graft Donor Sites (BSH-12)	2012	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657305	A1

5	Nct01807650	Oleogel-S10 in Wound Healing of Split-Thickness Skin Graft Donor Sites (BSG-12)	2013	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807650	A1
6	Nct00786994	The Efficacy and Tolerability of Oleogel-S-10 in Patients With Actinic Keratoses	2008	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00786994	A1
7	Nct05190770	A Study of Oleogel-S10 Gel for the Treatment of Radiation Dermatitis in People With Breast Cancer	2021	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05190770	A1
8	Nct03068780	Phase III Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa (EASE)	2017	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068780	eingeschlossen
9	NCT00608439	Centella Asiatica Selected Triterpenes (CAST) for Diabetic Neuropathy (CAST)	2008	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00608439	A1
EU-CTR					
1	2016-002066-32	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	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002066-32	eingeschlossen

2	2019-002081-12	An exploratory randomized, intra-individual controlled trial of the cutaneous healing properties of Petrolatum versus the vehicle for Oleogel-S10 versus no treatment when applied topically to mechanically induced partial thickness wounds in healthy volunteers	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002081-12	A1
3	2020-002358-26	A randomised, intra-individual controlled trial of the cutaneous healing properties of petrolatum versus the vehicle for Oleogel-S10 when applied topically to mechanically induced partial thickness wounds in healthy volunteers	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002358-26	A1
4	2012-003390-26	Open, Blindly Evaluated, Prospective, Controlled, Randomized, Multicenter Phase III Clinical Trial to Compare Intra-individually the Efficacy and Tolerance of Oleogel-S10 versus Standard of Care in Accelerating the Wound Healing of Split-Thickness Skin Graft Donor Sites	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003390-26	A1

5	2012-000777-23	Open, Blindly Evaluated, Prospective, Controlled, Randomized, Multicenter Phase III Clinical Trial to Compare Intra-individually the Efficacy and Tolerance of Oleogel-S10 versus Standard of Care in Accelerating the Wound Healing of Split-Thickness Skin Graft Donor Sites	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000777-23	A1
6	2012-000362-38	Open, Blindly Evaluated, Prospective, Controlled, Randomized, Multicenter Phase III Clinical Trial to Compare Intra-individually the Efficacy and Tolerance of Oleogel-S10 versus Standard of Care in Accelerating the Healing of Grade 2a Partial-Thickness Burn Wounds	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000362-38	A1
7	2008-002632-15	Randomized, multicenter, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of Oleogel-S-10 for 3 months versus placebo only in patients with mild to moderate actinic	2008	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002632-15	A1

		keratoses located at the face and head			
8	2009-017418-56	Open, Prospective, Controlled, Randomised, Multicenter Phase II Clinical Trial to Compare Intra-individually the Efficacy and Tolerance of Oleogel-S10 versus Moist Wound Healing Dressing alone in Accelerating the Epithelialization of Split Thickness Skin Graft Donor Sites	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017418-56	A1
ICTRP					
1	Nct00786994	The Efficacy and Tolerability of Oleogel-S-10 in Patients With Actinic Keratoses	2008	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00786994	A1
2	Nct01294254	Trial to Compare Intra-individually the Efficacy and Tolerance of Oleogel-S10 Versus Moist Wound Healing Dressing Alone in Accelerating the Epithelialization of Split Thickness Skin Graft Donor Sites (OleoSplit)	2010	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01294254	A1

3	Euctr2012-003390-26-Lv	Unblinded Designed, Evaluated by Blinded Experts, Prospective, Controlled, Randomized, Multicenter Phase III Clinical Trial to Compare within each single patient the Efficacy and Tolerance of Oleogel-S10 versus Standard of Care in Accelerating the Healing of Split-Thickness Skin Graft Donor Sites	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003390-26	A1
4	Euctr2012-000777-23-De	Unblinded Designed, Evaluated by Blinded Experts, Prospective, Controlled, Randomized, Multicenter Phase III Clinical Trial to Compare within each single patient the Efficacy and Tolerance of Oleogel-S10 versus Standard of Care in Accelerating the Healing of Split-Thickness Skin Graft Donor Sites	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000777-23	A1
5	Euctr2012-000362-38-De	Unblinded Designed, Evaluated by Blinded Experts, Prospective, Controlled, Randomized, Multicenter Phase III Clinical Trial to Compare within each single patient the Efficacy and Tolerance of Oleogel-S10 versus	2012	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000362-38	A1

		Standard of Care in Accelerating the Healing of Superficial Burn Wounds that heal by itself without external intervention			
6	Nct01807650	Oleogel-S10 in Wound Healing of Split-Thickness Skin Graft Donor Sites (BSG-12)	2013	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01807650	A1
7	RBR-4vz9c4	Efficacy and Safety Study with 24-month Follow-up of Oleogel-S10 in Patients a group of inherited disorders that involve the formation of blisters following trivial trauma	2018	http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-4vz9c4	A1
8	Nct05190770	A Study of Oleogel-S10 Gel for the Treatment of Radiation Dermatitis in People With Breast Cancer	2021	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05190770	A1
9	Euctr2009-017418-56-De	Open, Prospective, Controlled, Randomised, Multicenter Phase II Clinical Trial to Compare Intra-individually the Efficacy and Tolerance of Oleogel-S10 versus Moist Wound Healing Dressing alone in Accelerating the Epithelialization of Split Thickness	2010	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017418-56	A1

		Skin Graft Donor Sites			
10	Euctr2016-002066-32-Gb	A Clinical Trial which compares the safety and efficacy of a wound gel, the study treatment, or a sunflower oil-based vehicle gel in patients with Inherited Epidermolysis Bullosa (EB)	2017	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002066-32	eingeschlossen
11	Euctr2019-002081-12-De	A clinical trial to assess the effect of Petrolatum, the vehicle for Oleogel-S10 or, respectively, no treatment on the skin healing process of healthy volunteers with superficial skin wounds.	2019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002081-12	A1
12	Euctr2020-002358-26-De	A clinical trial to assess the effect of petrolatum or, respectively, the vehicle for Oleogel-S10 on the skin healing process of healthy volunteers with superficial skin wounds	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002358-26	A1
13	NCT00608439	Centella Asiatica Selected Triterpenes (CAST) for Diabetic Neuropathy	2008	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00608439	A1

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-127 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EASE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Phase 3-Studie BEB-13 (EASE) war eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Filsuvez Gel im Vergleich zu einem Kontrollgel in der Behandlung von Patienten mit hereditärer EB.</p> <p>Die Studie bestand aus 2 Phasen: Doppelblinde Phase: 90 Tage Open-Label-Phase (einarmig): 24 Monate</p> <p>Doppelblinde Phase Primäres Studienziel Vergleich der Wirksamkeit von Filsuvez Gel und Kontrollgel zur Förderung der Heilung von oberflächlichen EB-Wunden. Die Wirksamkeit wurde anhand der Zeit bis zum ersten vollständigen Wundverschluss der EB-Zielwunde (oberflächliche Wunde 10 – 50 cm² groß und ≥ 21 Tage bis < 9 Monate alt) innerhalb von 45 Tagen nach Behandlungsbeginn bei Patienten mit EB (DEB, JEB, Kindler-EB) bestimmt.</p> <p>Sekundäre Studienziele Vergleich der Wirksamkeit von Filsuvez Gel und Kontrollgel anhand folgender Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 90 Tagen • Inzidenz des ersten vollständigen Verschlusses der EB-Zielwunde im Zeitverlauf • Veränderung der EB-Zielwundengröße gegenüber Baseline im Zeitverlauf • Veränderung der EB-Aktivität des Körpers gegenüber Baseline im Zeitverlauf • Veränderung des Anteils der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche gegenüber Baseline im Zeitverlauf (quantifiziert mittels Lund-Browder-Diagramm) • Inzidenz und Schwere von Wundinfektionen im Zeitverlauf • Veränderung des Hintergrundschmerzes vor Wundauflagenwechsel und Veränderung des prozeduralen Schmerzes nach Wundauflagenwechsel gegenüber Baseline im Zeitverlauf (quantifiziert mittels FLACC Score bei Patienten im Alter von < 4 Jahren und mittels Wong-Baker FACES[®] Pain Rating Scale bei Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren) • Veränderung des Juckreizes vor Wundauflagenwechsel gegenüber Baseline im Zeitverlauf (quantifiziert mittels Itch Man Scale bei Patienten im Alter von 4 – 13 Jahren und der Leuven Itch Scale bei Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Schlafbeeinträchtigung durch Wunden im Zeitverlauf gegenüber Baseline (bei Patienten ≥ 14 Jahre alt; quantifiziert mittels 11-Punkte-Likert-Skala) • Anzahl der Fehltage von Schule oder Arbeit • Patientenzufriedenheit ermittelt mittels TSQM-9 (bei Patienten ≥ 14 Jahre alt) <p>Open-Label-Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit von Filsuvez Gel anhand des Auftretens von UE sowie basierend auf Laboruntersuchungen • Lokale Verträglichkeit von Filsuvez Gel • Ermittlung der Betulin-Exposition • Schwere von Wundinfektionen zwischen Tag 0 und Monat 24 der Open-Label-Phase • Veränderung der EB-Aktivität des Körpers zu Monat 3 gegenüber Baseline der Open-Label-Phase (quantifiziert mittels Abschnitt I des EBDASI) • Veränderung der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche zu Monat 3 gegenüber Baseline der Open-Label-Phase (quantifiziert mittels Lund-Browder-Diagramm) • Veränderung des Hintergrundschmerzes vor Wundauflagenwechsel und Veränderung des prozeduralen Schmerzes nach Wundauflagenwechsel zu Monat 3 gegenüber Baseline der Open-Label-Phase (quantifiziert mittels FLACC Score bei Patienten im Alter von < 4 Jahren und mittels Wong-Baker FACES[®] Pain Rating Scale bei Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren) • Veränderung des Juckreizes vor Wundauflagenwechsel zu Monat 3 gegenüber Baseline der Open-Label-Phase (quantifiziert mittels Itch Man Scale bei Patienten im Alter von 4 – 13 Jahren und der Leuven Itch Scale bei Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren) • Veränderung der Schlafbeeinträchtigung aufgrund von Wunden zu Monat 3 gegenüber Baseline der Open-Label-Phase (bei Patienten ≥ 14 Jahre alt; quantifiziert mittels 11-Punkte-Likert-Skala) • Anzahl der Fehltage von Schule oder Arbeit zu Monat 3 • Veränderung der Patientenzufriedenheit zu Monat 3 gegenüber Baseline der doppelblinden Phase sowie der Open-Label-Phase (quantifiziert mittels TSQM-9) • Veränderung der Schwere der Erkrankung nach Ende der doppelblinden Phase zu Monat 12 und Monat 24 der Open-Label-Phase aus Sicht des Prüfarztes und des Patienten/seiner Familie (quantifiziert mittels iscorEB) • Veränderung der Lebensqualität des Patienten nach Ende der doppelblinden Phase zu Monat 12 und Monat 24 der Open-Label-Phase (quantifiziert mittels EQ-5D) • Anteil von Patienten mit vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde zu Monat 3 (basierend auf klinischer Beurteilung durch den Prüfarzt sowie verblindeter Bewertung von Wundfotografien) und zu Monat 12 und Monat 24 (ausschließlich basierend auf klinischer Beurteilung durch den Prüfarzt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
Methoden						
3	Studiendesign					
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, Phase 3-Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie mit 24-monatiger Open-Label-Phase von Filsuvez Gel bei Patienten mit hereditärer EB. Die Patienten wurden 1:1 auf die zwei Behandlungsgruppen (Filsuvez Gel oder Kontrollgel) randomisiert.				
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Der Einschluss von Patienten begann unter Protokollversion 3.0 vom 16.02.2017. Es gab 3 Amendments.</p> <p>Zum Zeitpunkt der vorzeitigen Beendigung des Einschlusses von Patienten war Protokollversion 6.0 vom 18.04.2019 in Kraft.</p> <p>Zusammenfassung relevanter Protokolländerungen der Studie EASE</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Protokoll (Datum)</th> <th>Relevante Änderungen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Version 4.0 (20.04.2018)</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Ein neues Ausschlusskriterium (Ausschlussnummer 1) wurde hinzugefügt, um Patienten mit EBS auszuschließen. Die Stratifizierung der Randomisierung wurde ebenfalls aktualisiert, um Patienten mit EBS auszuschließen. Die Blasenbildung bei Patienten mit EBS ist meist auf Bereiche des Körpers beschränkt, die anfälliger für Traumata oder Reibung sind. Darüber hinaus sind EBS-Wunden kleiner und oberflächlicher als bei anderen EB-Ausprägungen. Infolgedessen sind die Wunden dynamischer Natur mit raschem Auftreten und kurzen Heilungszyklen. Patienten mit EBS können durch Verwechslungen mit anderen blasenbildenden und entzündlichen Hauterkrankungen falsch diagnostiziert werden. Aufgrund des im Allgemeinen milderen Verlaufs von EBS und des Fehlens einer extrakutanen Beteiligung erfordern Patienten häufig nicht die multidisziplinären Fähigkeiten eines Spezialistenteams, das typischerweise in tertiären EB-Versorgungszentren zu finden ist. Höhere Wundheilungsraten im Kontrollarm der Studie würden die statistische Aussagekraft des primären Wirksamkeitsendpunktvergleichs verringern und es wahrscheinlich auch schwierig machen, einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt nachzuweisen. Die Definition einer EB-Zielwunde wurde aktualisiert, um ein maximales Wundalter von < 9 Monaten einzubeziehen. </td> </tr> </tbody> </table>	Protokoll (Datum)	Relevante Änderungen	Version 4.0 (20.04.2018)	<ul style="list-style-type: none"> Ein neues Ausschlusskriterium (Ausschlussnummer 1) wurde hinzugefügt, um Patienten mit EBS auszuschließen. Die Stratifizierung der Randomisierung wurde ebenfalls aktualisiert, um Patienten mit EBS auszuschließen. Die Blasenbildung bei Patienten mit EBS ist meist auf Bereiche des Körpers beschränkt, die anfälliger für Traumata oder Reibung sind. Darüber hinaus sind EBS-Wunden kleiner und oberflächlicher als bei anderen EB-Ausprägungen. Infolgedessen sind die Wunden dynamischer Natur mit raschem Auftreten und kurzen Heilungszyklen. Patienten mit EBS können durch Verwechslungen mit anderen blasenbildenden und entzündlichen Hauterkrankungen falsch diagnostiziert werden. Aufgrund des im Allgemeinen milderen Verlaufs von EBS und des Fehlens einer extrakutanen Beteiligung erfordern Patienten häufig nicht die multidisziplinären Fähigkeiten eines Spezialistenteams, das typischerweise in tertiären EB-Versorgungszentren zu finden ist. Höhere Wundheilungsraten im Kontrollarm der Studie würden die statistische Aussagekraft des primären Wirksamkeitsendpunktvergleichs verringern und es wahrscheinlich auch schwierig machen, einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt nachzuweisen. Die Definition einer EB-Zielwunde wurde aktualisiert, um ein maximales Wundalter von < 9 Monaten einzubeziehen.
Protokoll (Datum)	Relevante Änderungen					
Version 4.0 (20.04.2018)	<ul style="list-style-type: none"> Ein neues Ausschlusskriterium (Ausschlussnummer 1) wurde hinzugefügt, um Patienten mit EBS auszuschließen. Die Stratifizierung der Randomisierung wurde ebenfalls aktualisiert, um Patienten mit EBS auszuschließen. Die Blasenbildung bei Patienten mit EBS ist meist auf Bereiche des Körpers beschränkt, die anfälliger für Traumata oder Reibung sind. Darüber hinaus sind EBS-Wunden kleiner und oberflächlicher als bei anderen EB-Ausprägungen. Infolgedessen sind die Wunden dynamischer Natur mit raschem Auftreten und kurzen Heilungszyklen. Patienten mit EBS können durch Verwechslungen mit anderen blasenbildenden und entzündlichen Hauterkrankungen falsch diagnostiziert werden. Aufgrund des im Allgemeinen milderen Verlaufs von EBS und des Fehlens einer extrakutanen Beteiligung erfordern Patienten häufig nicht die multidisziplinären Fähigkeiten eines Spezialistenteams, das typischerweise in tertiären EB-Versorgungszentren zu finden ist. Höhere Wundheilungsraten im Kontrollarm der Studie würden die statistische Aussagekraft des primären Wirksamkeitsendpunktvergleichs verringern und es wahrscheinlich auch schwierig machen, einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt nachzuweisen. Die Definition einer EB-Zielwunde wurde aktualisiert, um ein maximales Wundalter von < 9 Monaten einzubeziehen. 					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Stichprobengröße wurde auf 192 Patienten neu geschätzt. Dies basierte auf Daten aus einer anderen EB-Studie (Phase 3), der „ESSENCE“-Studie von Amicus Therapeutics. Die Rate der Zielwundheilung in der „ESSENCE“-Studie an Tag 45 wurde basierend auf Beobachtungen von 169 Patienten mit EB geschätzt. Diese Wundheilungsrate lieferte eine zuverlässigere Punktschätzung als die in der ursprünglichen Berechnung der Stichprobengröße verwendete. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 1, sodass Kinder ≥ 21 Tage und < 4 Jahre alt nur nach Bestätigung durch das unabhängige Datenüberwachungskomitee nach Überprüfung der Sicherheits- und bioanalytischen Daten in der vorläufigen Sicherheitsüberprüfung eingeschlossen werden konnten. • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums 11 (Empfängnisverhütung), um festzulegen, dass Männer, die nicht bereit waren, eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden, von der Studie ausgeschlossen wurden. • Hinzufügen eines optionalen Gentests für Patienten, deren EB-Ausprägung nicht bekannt war. • Besuchsfenster wurden bestätigt und festgelegt, welche Visiten Hausbesuche sein können und welche Hausbesuche von einem Prüfarzt durchgeführt werden sollen. • Update, um dem Prüfarzt zu ermöglichen, eine Dosisunterbrechung zu implementieren, wenn dies für ein optimales Management des Patienten als medizinisch notwendig erachtet wurde. • EKG-Untersuchungen wurden hinzugefügt. • Die Zusammensetzung des Kontrollgels wurde präzisiert, um klarzustellen, dass das Gel aus Sonnenblumenöl, gelbem Bienenwachs und Carnaubawachs bestand und das Gel steril war.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
			<ul style="list-style-type: none"> • Betulin-Tests waren vor Protokollversion 4.0 optional und wurden bei jeder Visite in der doppelblinden Phase an mittels Finger- oder Fersenstich erlangten Kapillarproben durchgeführt. Mit Protokollversion 4.0 konnten venöse Blutproben, die zu Baseline und Tag 90 für Sicherheitsanalysen gesammelt wurden, für die Bestimmung des Betulin-Spiegels genutzt werden. Bei Visiten, zu denen keine Blutproben für Sicherheitsanalysen entnommen wurden, wurden Patienten gebeten, freiwillig der Entnahme von optionalen kapillären Blutproben zuzustimmen. <p>Zum Zeitpunkt der Finalisierung von Protokollversion 4.0 waren insgesamt 36 Patienten randomisiert worden.</p>
		<p>Version 5.0 (01.10.2018)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Klärung des primären Endpunktes, sodass die Bestätigung des Wundverschlusses nach 7 Tagen nicht länger einbezogen wurde (einschließlich der statistischen Analyse). Der primäre Endpunkt, der einen bestätigten Wundverschluss erforderte, wurde jedoch als Sensitivitätsanalyse mit einbezogen. • Hinzufügen von Studienpflichten, die vom Elternteil/Erziehungsberechtigten des Patienten durchgeführt werden können: Erhalt der Studienmedikation, Meldung des Wundverschlusses und Meldung von UE. <p>Zum Zeitpunkt der Finalisierung der Protokollversion 5.0 waren insgesamt 93 Patienten randomisiert worden.</p>
		<p>Version 6.0 (18.04.2019)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf den Ergebnissen einer geplanten Neueinschätzung des Stichprobenumfangs empfahl das IDMC, die Stichprobengröße um 48 Patienten (24 pro Arm) auf insgesamt 230 auswertbare Patienten zu erhöhen. • Bestimmte Wirksamkeitsendpunkte wurden auf das Niveau der „wichtigsten sekundären Endpunkte“ angehoben • Das Instrument zur Bewertung klinischer Ergebnisse der Forschung für EB (iscorEB) wurde in die Wirksamkeitsbewertungen aufgenommen. • Das EQ-5D Instrument wurde den Wirksamkeitsbewertungen hinzugefügt. • Hinzufügen eines Sicherheitslabortests für Monat 12 • Die Zielwundenkriterien wurden aktualisiert, um den Ausschluss anogenitaler Wunden klarzustellen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zum Zeitpunkt der Finalisierung der Protokollversion 6.0 waren insgesamt 143 Patienten randomisiert worden.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche und weibliche Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren mit den folgenden Ausprägungen der vererbten EB: DEB, JEB und Kindler-EB Hinweis: Kinder im Alter von ≥ 21 Tagen und < 4 Jahren konnten eingeschlossen werden, jedoch nur nach Bestätigung durch ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee nach Überprüfung der Sicherheits- und bioanalytischen Daten bei der Interimsanalyse. 2. Patienten mit einer EB-Zielwunde (oberflächliche Wunde 10 – 50 cm² groß und ≥ 21 Tage und < 9 Monate alt) außerhalb der Anogenitalregion 3. Der Patient und/oder sein gesetzlicher Vertreter wurde informiert, hat die Patienteninformation/Einverständniserklärung gelesen und verstanden und eine schriftliche Einverständniserklärung gegeben. 4. Der Patient und/oder sein gesetzlicher Vertreter mussten in der Lage und bereit sein, Studienabläufe und -anweisungen zu befolgen. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient hatte EBS 2. EB-Zielwunde, die ≥ 9 Monate alt war oder klinische Anzeichen einer lokalen Infektion aufwies 3. Verwendung systemischer Antibiotika für wundbezogene Infektionen innerhalb von 7 Tagen vor Aufnahme in die Studie 4. Verabreichung systemischer oder topischer Steroide (mit Ausnahme von inhalativen, ophthalmischen oder topischen Anwendungen wie Budesonid-Suspension für ösophageale Verengungen [z. B. Pulmicort Respules[®] 0,25 mg/2 ml oder 0,5 mg/2 ml]) innerhalb von 30 Tagen vor Aufnahme in die Studie 5. Immunsuppressive Therapie oder zytotoxische Chemotherapie innerhalb von 60 Tagen vor Aufnahme in die Studie 6. Der Patient hat sich einer Stammzelltransplantation oder Genterapie zur Behandlung vererbter EB unterzogen. 7. Derzeitige und/oder frühere Malignome, einschließlich Basalzell- und Plattenepithelkarzinom 8. Teilnahme an einer Interventionsstudie oder Behandlung mit einem Prüfpräparat für eine Krankheit innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn 9. Beim Patienten und/oder seinem gesetzlichen Vertreter vorhandene Faktoren, welche die Einhaltung der Studienvorschriften beeinträchtigen könnten, wie z. B. die Unfähigkeit, an geplanten Visiten teilzunehmen oder die Wundauflagenwechsel zu Hause durchzuführen 10. Schwangere oder Stillende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>11. Frauen im gebärfähigen Alter, einschließlich weiblicher Jugendlicher nach Einsetzen der Menstruation, und Männer, die nicht bereit waren, während der Studienteilnahme (und mindestens 3 Monate danach) eine wirksame Form der Verhütung mit Ausfallraten < 1 % pro Jahr anzuwenden (z. B. Implantat, injizierbares Verhütungsmittel, orale Kombinationspräparate, Intrauterinpessar, sexuelle Enthaltbarkeit, Vasektomie oder vasktomierter Partner)</p> <p>12. Der Patient war ein Mitglied oder unmittelbares Familienmitglied des Studienteams.</p> <p>13. Der Patient lebt im selben Haushalt wie ein Studienteilnehmer.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Globale multizentrische Studie mit 49 Studienzentren</p> <p>Länder: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Georgien, Griechenland, Großbritannien, Hongkong, Irland, Israel, Italien, Kolumbien, Österreich, Rumänien, Russland, Schweiz, Serbien, Singapur, Spanien, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn und USA</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Filsuvez Gel (Dosis: 10 % [w/w] Birken-Triterpene) oder das Kontrollgel wurden topisch etwa 1 mm dick auf EB-Zielwunden sowie alle anderen von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperstellen des Patienten aufgetragen. Wundbereiche wurden dann mit einer dem Behandlungsstandard entsprechenden nicht haftenden Wundaufgabe abgedeckt. Alternativ dazu wurde die Studienmedikation auf die Wundaufgabe aufgetragen und diese dann auf die Wunde gelegt. Dieser Ablauf wurde bei allen Wundaufgabenwechseln bis zum Ende der doppelblinden Phase (Tag 90) gemäß dem Studienablaufplan wiederholt (mindestens alle 4 Tage). Die Behandlung mit Filsuvez Gel während der Open-Label-Phase entsprach der für die doppelblinde Phase der Studie beschriebenen Behandlung und erfolgte bis Monat 24 der Open-Label-Phase.</p> <p>Die Studienmedikation sollte nicht in Wunden gerieben oder mit anderen Hautpflegeprodukten wie Cremes, Salben oder Gelen vermischt oder zur gleichen Zeit aufgetragen werden. Der Prüfarzt konnte eine Dosisunterbrechung anordnen, wenn diese als medizinisch notwendig für die optimale Behandlung des Patienten erachtet wurde. Dosisunterbrechungen waren nicht gestattet, um nicht-erlaubte Medikation zur Begleitbehandlung sich verschlechternder oder vergrößernder Wunden oder Wundinfektionen von EB-Zielwunden und anderen Wunden, die Zielwundkriterien erfüllen, zu nutzen.</p> <p>Bei einer Verschlechterung oder Infektion der EB-Zielwunde konnte der Patient die doppelblinde Phase abbrechen und frühzeitig in die Open-Label-Phase eintreten. Bei Auftreten jeglicher anderer Behandlungsunterbrechungen sollte der Prüfarzt sofort informiert werden. Nicht von oberflächlichen EB-Wunden betroffene Körperstellen des Patienten sollten nicht mit der Studienmedikation behandelt werden. Kam es zum Verschluss einer EB-Zielwunde (oder einer anderen den Zielwundkriterien entsprechenden Wunde) während der Studie, musste auf die geschlossene Wunde keine Studienmedikation mehr aufgetragen werden. Die Studienmedikation sollte nicht auf Full-Thickness-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wunden (welche die gesamte Dermis betrafen oder sich subkutan ausdehnten) angewendet werden.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Doppelblinde Phase</p> <p>Wirksamkeit</p> <p><i>Primärer Endpunkt:</i></p> <p>Anteil der Patienten mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde (oberflächliche Wunde, 10 – 50 cm² groß und ≥ 21 Tage bis < 9 Monate alt) bei Patienten mit hereditärer EB (Ausprägungen DEB, JEB und Kindler-EB) innerhalb von 45 Tagen nach der Behandlung mit Filsuvez Gel im Vergleich zum Kontrollgel gemäß klinischer Beurteilung durch den Prüfarzt (die Wunde wurde beim ersten Auftreten einer vollständigen Reepithelialisierung ohne Exsudat als „geschlossen“ bewertet).</p> <p><i>Sekundäre Endpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der EB-Zielwunde bis zum Ende der doppelblinden Phase (Tag 90) gemäß klinischer Beurteilung • Anteil der Patienten mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde an Tag 90 gemäß klinischer Beurteilung durch den Prüfarzt • Anzahl von Wundinfektionen zwischen Baseline und Tag 90 anhand von UE und/oder der Verwendung topischer und/oder systemischer Antibiotika (im Zusammenhang mit Wundinfektionen) • Maximaler Schweregrad der Wundinfektion zwischen Baseline und Tag 90, nachgewiesen durch UE und/oder die Verwendung von topischen und/oder systemischen Antibiotika (im Zusammenhang mit der Wundinfektion) • Veränderung der EB-Aktivität des Körpers gegenüber Baseline an Tag 90 (quantifiziert mittels Abschnitt I des EBDASI) • Veränderung des Juckreizes gegenüber Baseline vor Wundaufgabenwechsel an Tag 90 (quantifiziert mittels Itch Man Scale bei Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren und ≤ 13 Jahren und der Leuven Itch Scale bei Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren) <p><i>Weitere sekundäre Endpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde an den Tagen 14, 30 und 60 gemäß klinischer Beurteilung durch den Prüfarzt • Anteil der Patienten mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde an den Tagen 7, 14, 30, 45, 60 und 90 gemäß Beurteilung durch den Patienten • Anteil der Patienten mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde an den Tagen 7, 14, 30, 45, 60 und 90 gemäß verblindeter Bewertung von Wundfotografien • Veränderung der EB-Zielwundengröße gegenüber Baseline an den Tagen 7, 14, 30, 45, 60 und 90 gemäß verblindeter Bewertung von Wundfotografien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der EB-Aktivität des Körpers gegenüber Baseline an den Tagen 30 und 60 (quantifiziert mittels Abschnitt I des EBDASI) • Veränderung des Anteils der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche gegenüber Baseline an den Tagen 30, 60 und 90 (quantifiziert mittels Lund-Browder-Diagramm) • Veränderung des Hintergrundschmerzes vor Wundauflagenwechsel gegenüber Baseline an den Tagen 7, 14, 30, 45, 60 und 90 (quantifiziert mittels FLACC Score bei Patienten im Alter von < 4 Jahren und mittels Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale bei Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren) • Veränderung des prozeduralen Schmerzes nach Wundauflagenwechsel gegenüber Baseline an den Tagen 7, 14, 30, 45, 60 und 90 (quantifiziert mittels FLACC Score bei Patienten im Alter von < 4 Jahren und mittels Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale bei Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren) • Veränderung des Juckreizes vor Wundauflagenwechsel gegenüber Baseline an den Tagen 7, 30 und 60 (quantifiziert mittels Itch Man Scale bei Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren und ≤ 13 Jahren und der Leuven Itch Scale bei Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren) • Veränderung der Schlafbeeinträchtigung durch Wunden gegenüber Baseline an den Tagen 7, 30, 60 und 90 (bei Patienten ≥ 14 Jahre alt; quantifiziert mittels 11-Punkte-Likert-Skala) • Anzahl EB-bedingter Fehltage von Schule oder Arbeit gemäß Patientenbericht an Tag 0 für die letzten 14 Tage und kumulativ für alle Studienbesuche bis Tag 90 • Bewertung der Zufriedenheit mit der Behandlung bei Patienten ≥ 14 Jahren vor Wundauflagenwechsel an den Tagen 7, 30, 60 und 90 (quantifiziert mittels TSQM-9) <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz, Schweregrad und Kausalität von UE • Lokale Verträglichkeit nach Beurteilung durch den Prüfarzt • Laborwerte • Vitalparameter • Körperliche Untersuchung • EKG <p>Open-Label-Phase Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximaler Schweregrad der Wundinfektion zwischen Baseline der Open-Label-Phase und Monat 24, nachgewiesen durch UE und/oder die Verwendung topischer und/oder systemischer Antibiotika (im Zusammenhang mit der Wundinfektion) • Veränderung der EB-Aktivität des Körpers gegenüber Baseline der Open-Label-Phase zu Monat 3 (quantifiziert mittels Abschnitt I des EBDASI) • Veränderung des Anteils der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche gegenüber Baseline der Open-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Label-Phase zu Monat 3 (quantifiziert mittels Lund-Browder-Diagramm)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des Hintergrundschmerzes vor Wundauflagenwechsel gegenüber Baseline der Open-Label-Phase zu Monat 3 (quantifiziert mittels FLACC Score bei Patienten im Alter von < 4 Jahren und mittels Wong-Baker FACES[®] Pain Rating Scale bei Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren) • Veränderung des prozeduralen Schmerzes nach Wundauflagenwechsel gegenüber Baseline der Open-Label-Phase zu Monat 3 (quantifiziert mittels FLACC Score bei Patienten im Alter von < 4 Jahren und mittels Wong-Baker FACES[®] Pain Rating Scale bei Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren) • Veränderung des Juckreizes vor Wundauflagenwechsel gegenüber Baseline der Open-Label-Phase zu Monat 3 (quantifiziert mittels Itch Man Scale bei Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren und ≤ 13 Jahren und der Leuven Itch Scale bei Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren) • Veränderung der Schlafbeeinträchtigung durch Wunden gegenüber Baseline zu Monat 3 (bei Patienten ≥ 14 Jahre alt; quantifiziert mittels 11-Punkte-Likert-Skala) • Anzahl EB-bedingter Fehltage von Schule oder Arbeit gemäß Patientenbericht zu Monat 3 für die letzten 14 Tage • Bewertung der Zufriedenheit mit der Behandlung bei Patienten ≥ 14 Jahren vor Wundauflagenwechsel zu Monat 3 (quantifiziert mittels TSQM-9) • Veränderung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber Baseline der Open-Label Phase zu Monat 12 und Monat 24 aus Sicht des Prüfarztes und des Patienten/seiner Familie (quantifiziert mittels iscorEB) • Veränderung der Lebensqualität des Patienten gegenüber Baseline der Open-Label Phase zu Monat 12 und Monat 24 (quantifiziert mittels EQ-5D) • Anteil der Patienten mit vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde zu Monat 3 gemäß klinischer Beurteilung durch den Prüfarzt und gemäß verblindeter Bewertung von Wundfotografien und zu Monat 12 und Monat 24 ausschließlich gemäß klinischer Beurteilung <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Lokale Verträglichkeit nach Beurteilung durch den Prüfarzt • Laborwerte • Vitalparameter • Körperliche Untersuchung • EKG • Systemische Betulin-Exposition

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Vorgenommene Änderungen mit Begründung	
		Änderung	Rationale
		Ausschluss von EBS-Patienten von der Studie (Änderung von Studienprotokoll Version 3.0 zu Version 4.0).	Diese EB-Ausprägung hat den mildesten Verlauf mit den kürzesten Wundheilungszeiten. Daher wäre es am wenigsten wahrscheinlich, für diese Patienten einen erheblichen Behandlungsnutzen zu erzielen. Es ist wahrscheinlich, dass die Einbeziehung dieser Patienten den Gesamtbehandlungseffekt verwässert. Der Ausschluss dieser Patienten wird dazu beitragen, dass die Heilungsraten im Kontrollarm der Studie nicht zu hoch sind und somit eine Verringerung der statistischen Aussagekraft vermeiden. Gleichzeitig wird die Wahrscheinlichkeit erhöht, einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt in anderen Behandlungsgruppen nachzuweisen.
		Im Fall einer fehlerhaften Stratifizierung wurde ein Kommentar im eCRF oder im Protokollabweichungsprotokoll hinzugefügt und Patienten wurden für alle Analysen im korrekten Stratum eingeschlossen.	---
Wirksamkeitsdaten wurden basierend auf dem tatsächlichen Datum der Visite analysiert und nicht basierend auf dem nominalen Tag der Visite. Jeder Wert wurde erneut einem Studienzeitfenster zugeordnet basierend auf dem tatsächlichen Tag der Visite und ein Wert wurde für jeden Zeitpunkt für die	---		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		Wirksamkeitsanalysen gewählt.	
		Basierend auf den Daten in der Datenbank konnte die Compliance nicht an Veränderungen in der Applikation von Filsuvez Gel angepasst werden, die auf Wundveränderungen und Veränderungen der Häufigkeit der Wundauflagenwechsel zurückzuführen sind.	---
		Subgruppenanalysen wurden für die primären Wirksamkeitsendpunkte und die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte der doppelblinden Phase hinzugefügt.	---
		<p>Änderungen bzgl. der Wirksamkeitsendpunkte der Open-Label-Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analysen für Anteil an Patienten mit vollständigem Wundverschluss und Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss wurden entfernt. • Analysen für Vergleiche der Inzidenzraten von Wundinfektionen zwischen der doppelblinden Phase und der Open-Label-Phase wurden hinzugefügt. • Analysen für Vergleiche der Veränderungen gegenüber Baseline zwischen doppelblinder Phase und Open-Label-Phase mittels gepaarter t-Tests wurden hinzugefügt. 	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="675 271 1002 371">Subgruppenanalysen für UE und Betulindaten wurden hinzugefügt.</td> <td data-bbox="1002 271 1313 371">---</td> </tr> <tr> <td data-bbox="675 371 1002 629">Der Einschluss von Patienten wurde nach der Aufnahme von 223 Patienten vorzeitig beendet. Somit enthielt die Studie 223 Patienten für die primäre Wirksamkeitsanalyse.</td> <td data-bbox="1002 371 1313 629">---</td> </tr> </table>	Subgruppenanalysen für UE und Betulindaten wurden hinzugefügt.	---	Der Einschluss von Patienten wurde nach der Aufnahme von 223 Patienten vorzeitig beendet. Somit enthielt die Studie 223 Patienten für die primäre Wirksamkeitsanalyse.	---
Subgruppenanalysen für UE und Betulindaten wurden hinzugefügt.	---					
Der Einschluss von Patienten wurde nach der Aufnahme von 223 Patienten vorzeitig beendet. Somit enthielt die Studie 223 Patienten für die primäre Wirksamkeitsanalyse.	---					
7	Fallzahl					
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die geplante Stichprobengröße zählte 91 Patienten pro Behandlungsarm (insgesamt 182), um mit einer Power von 80 % eine Verbesserung von 20 Prozentpunkten zu erhalten (tatsächliche Filsuvez Gel-Rate von 47 %). Die Berechnung der Power basierte auf einem zweiseitigen Chi-Quadrat-Test (Signifikanzniveau: 0,05). Unter Berücksichtigung der geschätzten Drop-out-Rate von 5 % sollten insgesamt 192 Patienten in der Studie eingeschlossen werden.</p> <p>Nach der ausschließlich für IDMC-Mitglieder entblindeten Interimsanalyse der Wirksamkeit zur Neuschätzung des Stichprobenumfangs am 21.12.2018 empfahl das unabhängige Datenüberwachungskomitee die Erhöhung der Stichprobenanzahl um 48 Patienten (24 Patienten pro Behandlungsarm) auf 230 Patienten. Der Einschluss neuer Patienten wurde aufgrund der COVID-19-Pandemie und sinkender Einschlusszahlen am 06.03.2020 vorzeitig beendet. Zu diesem Zeitpunkt waren 223 Patienten eingeschlossen. Nach Beratung durch einen externen Experten wurde entschieden, dass die statistischen Auswirkungen einer weiteren Patientenrekrutierung vernachlässigbar wären. So wurde der Einschluss neuer Patienten vorzeitig beendet und die Datenbank gesperrt.</p>				
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine ausschließlich für IDMC-Mitglieder unverblindete Interimsanalyse zur erneuten Schätzung des Stichprobenumfangs (21.12.2018) fand statt, als etwa 50 % der Patienten Tag 45 der doppelblinden Phase abgeschlossen hatten. Die Interimsanalyse beinhaltete eine entblindete Neuschätzung des Stichprobenumfangs mittels CHW Ansatz und eine Futilitätsanalyse.</p> <p>Die Interimsanalyse beinhaltete auch sekundäre Wirksamkeitsendpunkte, damit das unabhängige Datenüberwachungskomitee die Fortsetzung der Studie mit der maximal erlaubten Stichprobengröße im Falle einer Power von weniger als 80 % empfehlen konnte.</p> <p>Eine ebenfalls ausschließlich für IDMC-Mitglieder unverblindete Interimsanalyse der Sicherheitsdaten und Betulin-Exposition wurde am 26.02.2019 durchgeführt an 6 Kindern zwischen 4 und 11 Jahren nach 90 Tagen der doppelblinden Phase, sowie mindestens an der gleichen Anzahl älterer Kinder und Erwachsener. Anschließend empfahl das unabhängige Datenüberwachungskomitee, auch Kinder mit EB, die älter als 21 Tage und jünger als 4 Jahre waren, einzuschließen.</p>				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das unabhängige Datenüberwachungskomitee hat die Sicherheitsdaten auch zu anderen Studienzeitpunkten überprüft.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch</p> <p>Die Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch sind Abbildung 4-40 zu entnehmen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem 1:1-Verhältnis dem Filsuvez Gel-Arm oder dem Kontrollgel-Arm zugewiesen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EB-Ausprägung • Größe der EB-Zielwunde (cm²) <p>Patienten wurden in folgende Gruppen eingeteilt: DEB 10 cm² bis < 20 cm², DEB 20 cm² bis < 30 cm², DEB 30 cm² bis 50 cm², JEB/Kindler-EB 10 cm² bis < 20 cm²; JEB/Kindler-EB 20 cm² bis < 30 cm²; JEB/Kindler-EB 30 cm² bis 50 cm².</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Zentrale Randomisierung</p> <p>In der doppelblinden Phase waren sowohl Prüfarzt als auch Patienten und Sponsor für die Zuteilung der Behandlung verblindet.</p> <p>Sobald eine Randomisierungsnummer zugewiesen wurde, konnte diese Nummer nicht mehr für einen anderen Patienten verwendet werden (z. B. wurde die Randomisierungsnummer eines aus der Studie ausgeschiedenen Patienten nicht mehr für einen anderen Patienten verwendet).</p> <p>Ein unabhängiges, entblindetes Biostatistik-Team verwaltete den Schlüssel des Randomisierungsschemas an einem separaten Ort und durfte diesen nur an zugelassenes Personal weitergeben. Dieser Schlüssel blieb für alle anderen Personen unzugänglich, bis die doppelblinde Phase abgeschlossen und die Studiendatenbank der doppelblinden Phase gesperrt war.</p> <p>Die finale Entblindung erfolgte erst nach Abschluss der doppelblinden Phase der Studie und Sperrung der Datenbank. Es gab zwei Fälle vorzeitiger Entblindung: Entblindung einer lokalen Behörde (Sicherheits-Reporting) sowie eine Entblindung aufgrund eines Verdachtsfalls einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung.</p> <p>Während der Open-Label-Phase werden alle Patienten mit Filsuvez Gel behandelt. Sowohl Prüfarzt als auch Patienten kannten die Behandlung.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentral und wird unter Punkt 9 ausführlich beschrieben. Alle Randomisierungsmaterialien, einschließlich des Schlüssels, wurden in einem unverblindeten Ordner mit eingeschränktem Zugang abgelegt, der bis zum Abschluss der doppelblinden Phase und der anschließenden Sperrung der Studiendatenbank für die doppelblinde Phase verschlossen blieb.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Sowohl die Prüfarzte als auch die Patienten und der Sponsor waren bezüglich der Behandlungszuordnung während der doppelblinden Phase der Studie verblindet. Die Entblindung erfolgte erst, nachdem alle Patienten die doppelblinde Phase der Studie abgeschlossen hatten und die Studiendatenbank gesperrt wurde. Um die Verblindung der Behandlungszuordnung sicherzustellen, entsprach das verwendete Kontrollgel Filsuvez Gel in Bezug auf Textur und Aussehen. Die Verpackung von Filsuvez Gel und Kontrollgel war identisch. In der Open-Label-Phase wurden alle Patienten mit Filsuvez Gel behandelt und sowohl die Prüfarzte als auch die Patienten waren hinsichtlich der Behandlungszuweisung entblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Um die Verblindung der Behandlungszuordnung sicherzustellen, entsprach das verwendete Kontrollgel Filsuvez Gel in Bezug auf Textur, Aussehen und Verpackung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Analysen wurden mit SAS [®] Version 9.3 oder höher durchgeführt. Die Auswertungspopulationen waren wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> • Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. • Safety Analysis Set (SAF): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. • Per-Protocol Set (PPS): Alle Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, die geplante Studienmedikation erhielten und relevante Protokollvorgaben befolgten. • Completer Analysis Set (CAS): Alle Patienten des FAS, welche die doppelblinde Phase nicht vorzeitig abgebrochen haben. Die Studie bestand aus Interimsanalysen der Sicherheitsdaten, einer Interimsanalyse zur Neuschätzung des Stichprobenumfangs, einer finalen primären Analyse der doppelblinden Behandlungsperiode, einer Open-Label-Phase mit einem Safety

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Follow-up und einer Interimsanalyse der Wirksamkeit zu Monat 12 der Open-Label-Phase.</p> <p>Die erste vollständige statistische Analyse der Studie wurde durchgeführt, nachdem alle Daten bis zum Ende der doppelblinden Phase aufgezeichnet wurden, die Datenbank gesperrt und die Entblindung erfolgt war. Außerdem wurden Interims-Sicherheitsdaten der Open-Label-Phase, die zum Ende der doppelblinden Phase verfügbar waren, analysiert. Die statistischen Analysen der Wirksamkeit und Sicherheit der Open-Label-Phase werden nach der Sperrung der Datenbank der Open-Label-Phase (nach Absolvieren der letzten Visite (Visite 10) durch den letzten Patienten) durchgeführt.</p> <p>Für alle kategorialen (binären und ordinalen) Daten enthielten Zusammenfassungen die Anzahl der Patienten (Häufigkeiten) und Prozentsätze. Prozentsätze wurden unter Ausschluss von Patienten mit fehlenden Werten anhand der Studienpopulation berechnet. Kontinuierliche Variablen wurden unter Verwendung deskriptiver Statistiken zusammengefasst, einschließlich der Anzahl der Patienten, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. Alle Schätzungen beinhalteten einen Punktschätzer und das korrespondierende zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall.</p> <p>Übersicht statistischer Analysen für den primären und die sekundären Endpunkte:</p> <p><i>Primäranalyse</i></p> <p>Die Primäranalyse wurde anhand der FAS-Population durchgeführt.</p> <p>Der Anteil von Patienten mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen gemäß klinischer Beurteilung durch den Prüfarzt wurde initial mit Hilfe des CMH-Tests verglichen, stratifiziert nach EB-Ausprägung und EB-Zielwundengröße. Die Hypothese wurde anhand des OR definiert. Das OR wurde berechnet aus dem Verhältnis $p_{\text{Filsuvez Gel}} / p_{\text{Kontrollgel}}$ von Patienten mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen in der Filsuvez Gel- und in der Kontrollgel-Gruppe: $\text{OR} = \frac{(p_{\text{Filsuvez Gel}} / (1 - p_{\text{Filsuvez Gel}}))}{(p_{\text{Kontrollgel}} / (1 - p_{\text{Kontrollgel}}))}$. Die entsprechende Nullhypothese (H_0) und die alternative Hypothese (H_1) waren: $H_0: \text{OR} = 1$ versus $H_1: \text{OR} \neq 1$.</p> <p>Die Analyse des primären Endpunktes wertete fehlende Daten zum Wundverschluss als „Failures“.</p> <p>Nach der entblindeten Interimsanalyse zur Neuschätzung der Stichprobengröße empfahl das unabhängige Datenkomitee eine Erhöhung der Stichprobengröße. Deshalb wurde die finale statistische Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes basierend auf der CHW-Korrektur durchgeführt, um die Schätzungen aus dem CMH-Test anzupassen. Die Interimsanalyse beinhaltete außerdem eine Futilitätsanalyse.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Exakter Fisher-Test ohne Berücksichtigung einer Stratifizierung (FAS-Population)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Pearson Chi-Quadrat-Test ohne Berücksichtigung einer Stratifizierung (FAS-Population) • CMH-Test, exakter Fisher-Test, Pearson Chi-Quadrat-Test: Erster vollständiger Verschluss der EB-Zielwunde gemäß klinischer Beurteilung sowie einer zweiten Beurteilung nach sieben Tagen (FAS-Population) • Logistische Regression unter Einbeziehung der EB-Ausprägungen, Zielwundengröße sowie weiterer Baseline-Charakteristika (FAS-Population) • „worst-case“ Imputation für fehlende Werte (FAS-Population) • Tipping-Point-Analyse für multiple Imputation unter Annahme eines zufälligen Fehlens (FAS-Population) • Wiederholung CMH-Test an Wunden mit vollständigem Verschluss an Tag 45 anstatt innerhalb von 45 Tagen (FAS-Population) • Anteil an Patienten ohne erneutes Öffnen der Wunde (wound reopening) mittels stratifiziertem CMH-Test (FAS-Population) • Wiederholung CMH-Test, stratifiziert nach Typ der Wundaufgabe (FAS-Population) • CMH-Test stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße mit Definition durch COVID-19 fehlender Werte als „Failure“ (FAS-Population) • Zusätzliche Analyse der Zeit bis zum ersten vollständigen Wundverschluss mittels nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test. Außerdem wurde ein Kaplan-Meier Plot bereitgestellt (FAS-Population). • Wiederholte Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes als Sensitivitätsanalyse ohne CHW-Korrektur (CAS- und PPS-Population) • Wiederholung CMH-Test, exakter Fisher-Test und Chi-Quadrat-Test ohne Berücksichtigung einer Stratifizierung (CAS- und PPS-Population) <p><i>Sekundäranalyse</i></p> <p>Das Signifikanzniveau für die Analyse des primären Endpunktes war 0,05 (zweiseitig). Wenn die primäre Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes zum 5 % Signifikanzniveau eine Überlegenheit zeigte, wurde ein bestätigendes hierarchisches Testen der sechs wichtigsten sekundären Endpunkte anhand der FAS-Population durchgeführt. Wenn der primäre Wirksamkeitsendpunkt zum 5 % Signifikanzniveau keine Überlegenheit zeigte, wurde das Testen der sechs wichtigsten sekundären Endpunkte als nicht bestätigend und deskriptiv präsentiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der EB-Zielwunde bis zum Ende der doppelblinden Phase gemäß klinischer Beurteilung mittels nicht-stratifiziertem Log-Rank-Test • Anzahl von Patienten mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 90 Tagen gemäß klinischer Beurteilung mittels stratifiziertem CMH-Test

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von Wundinfektionen zwischen Baseline und Tag 90, berechnet als Inzidenzraten und verglichen mittels CMH-Test • Maximale Schwere der EB-Zielwundeninfektion zwischen Baseline und Tag 90, verglichen mittels zweiseitigem Wilcoxon-Rangsummentest stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße (van Elteren Test) • Veränderung gegenüber Baseline in der EB-Aktivität des Körpers an Tag 90 gemäß EBDASI, berechnet als ANCOVA • Veränderung des Juckreizes vor Wundaufgabenwechsel gemäß Itch Man Scale und Leuven Itch Scale, verglichen mittels zweiseitigem Wilcoxon-Rangsummentest stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße (van Elteren Test) <p><i>Sensitivitätsanalyse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stratifizierter Log-Rank-Test unter Berücksichtigung der EB-Ausprägungen als Strata (FAS-Population) • Cox-Regression zur Untersuchung von Störfaktoren (FAS-Population) • Wiederholung des nicht stratifizierten Log-Rank-Tests (CAS- and PPS-Population) <p>Durch Protokolländerungen, die den Zeitplan der Bewertungen betrafen, gab es fehlende Daten.</p> <p>Bzgl. des Endpunktes des Anteils des ersten Wundverschlusses zu einem bestimmten Studienzeitpunkt (einschließlich des primären Endpunktes) wurden Patienten, die frühzeitig aus der Studie ausschieden oder die Studie aufgrund einer Infektion der EB-Zielwunde abbrachen, als „Failures“ gewertet (Wunde nicht verschlossen), wenn die EB-Zielwunde bei einer vorherigen Visite als geschlossen bewertet wurde. Wenn die Wunde bei einem früheren Besuch geschlossen war, galt der Patient als Responder für Visite x, obwohl er vor Visite x aus der Studie ausschied oder sie abbrach.</p> <p>Patienten, welche die Studie verließen, wurden nicht ersetzt und entsprechend ihrer letzten Visite bewertet. Lag nach Therapiebeginn keine Beurteilung vor, wurde ein fehlender Datenwert nicht ersetzt.</p> <p>Wenn das Startdatum eines UE vollständig fehlte, wurde es als therapiebedingtes UE betrachtet (beginnend in der doppelblinden Phase an Tag 0). Eine Medikation mit vollständig fehlendem Startdatum galt als vorherige Medikation und eine Medikation mit vollständig fehlendem Enddatum als Begleitmedikation.</p> <p>Bei teilweise fehlendem Start- oder Enddatum von UE oder Medikation wurden die folgenden Regeln verwendet, um mittels Imputation das Datum zu vervollständigen. Das vervollständigte Datum wurde verwendet, um festzustellen, ob es sich um eine therapiebedingte UE oder um eine vorherige oder begleitende Medikation handelte.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		Teilweise fehlendes Start- oder Enddatum	Abgeleitetes Startdatum	Abgeleitetes Enddatum
		Fehlender Monat oder Tag mit vorhandenem Jahr	1. Januar des betreffenden Jahres oder Datum der ersten Dosis, wenn das Jahr das gleiche war wie das Jahr, in dem die erste Dosis gegeben wurde	31. Dezember des betreffenden Jahres
		Fehlender Tag mit vorhandenem Jahr und Monat	Erster Tag des betreffenden Monats oder Datum der ersten Dosis, wenn das Jahr und der Monat die gleichen waren wie das Jahr und der Monat, in denen die erste Dosis gegeben wurde	Letzter Tag des betreffenden Monats
		Fehlender Monat mit vorhandenem Jahr und Tag	Fehlender Monat abgeleitet als Januar oder als der gleiche Monat, in dem die erste Dosis verabreicht wurde, wenn das Jahr das gleiche war wie das Jahr, in dem die erste Dosis verabreicht wurde	Fehlender Monat abgeleitet als Dezember
<p>Aufgrund der COVID-19-Pandemie konnten Studienzentren vom Plan der durchzuführenden Bewertungen abweichen (z. B. verpasste Visiten oder Bewertungen). In Übereinstimmung mit den von den Gesundheitsbehörden veröffentlichten Richtlinien wurde ein die Protokollversion 6 ergänzendes Schreiben erstellt, in dem dargelegt wurde, dass Patientenbesuche vor Ort als Hausbesuche oder Telefon-/Videoanrufe durchgeführt werden konnten, damit Patienten die Studie wie beabsichtigt fortsetzen konnten. Anweisungen, wie die Besuche und Bewertungen eines Patienten gehandhabt werden sollten, wurden an die Zentren gesandt. Dennoch wird aufgrund von COVID-19 weiterhin mit fehlenden Daten gerechnet. Jede nennenswerte Abweichung von Protokollversion 6 aufgrund von COVID-19 wird im CSR erfasst und bewertet.</p> <p><i>Zeitfenster zur Zuordnung von Wirksamkeitsendpunkten</i></p>				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																	
		<p>Wirksamkeitsdaten wurden gemäß folgendem Schema entsprechenden Analysezeitpunkten zugeordnet.</p> <p>Zeitfenster für Wirksamkeitsendpunkte:</p> <table border="1" data-bbox="678 405 1390 1301"> <thead> <tr> <th data-bbox="678 405 794 472">Studien-besuch</th> <th data-bbox="794 405 1098 472">Zieltag/-monat für die Visite</th> <th data-bbox="1098 405 1390 472">Zeitfenster für den Analysezeitpunkt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="678 472 794 539">1</td> <td data-bbox="794 472 1098 539">Tag 0 der doppelblinden Phase</td> <td data-bbox="1098 472 1390 539">Studientage -28 – 1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 539 794 607">2*</td> <td data-bbox="794 539 1098 607">Tag 7 der doppelblinden Phase</td> <td data-bbox="1098 539 1390 607">Studientage 2 – 10</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 607 794 674">3</td> <td data-bbox="794 607 1098 674">Tag 14 der doppelblinden Phase</td> <td data-bbox="1098 607 1390 674">Studientage 11 – 22</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 674 794 741">4</td> <td data-bbox="794 674 1098 741">Tag 30 der doppelblinden Phase</td> <td data-bbox="1098 674 1390 741">Studientage 23 – 38</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 741 794 808">5</td> <td data-bbox="794 741 1098 808">Tag 45 der doppelblinden Phase</td> <td data-bbox="1098 741 1390 808">Studientage 39 – 53</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 808 794 875">6</td> <td data-bbox="794 808 1098 875">Tag 60 der doppelblinden Phase</td> <td data-bbox="1098 808 1390 875">Studientage 54 – 76</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 875 794 987">7a/7b</td> <td data-bbox="794 875 1098 987">Tag 90 der doppelblinden Phase/ Tag 0 der Open-Label-Phase</td> <td data-bbox="1098 875 1390 987">Studientage 77 – 98</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 987 794 1077">8</td> <td data-bbox="794 987 1098 1077">Monat 3 (Tag 180) der Open-Label-Phase</td> <td data-bbox="1098 987 1390 1077">[Starttag der Open-Label-Phase + 1] + 90 ± 14</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 1077 794 1167">9</td> <td data-bbox="794 1077 1098 1167">Monat 12 (Tag 450) der Open-Label-Phase</td> <td data-bbox="1098 1077 1390 1167">[Starttag der Open-Label-Phase + 1] + 360 ± 14</td> </tr> <tr> <td data-bbox="678 1167 794 1301">10</td> <td data-bbox="794 1167 1098 1301">Monat 24 (Tag 810) der Open-Label-Phase</td> <td data-bbox="1098 1167 1390 1301">[Starttag der Open-Label-Phase + 1] + 720 ± 14</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="678 1339 1390 1406">*Visite 2 (Tag 7) konnte der Besuch eines Studienzentrums, eine Heimvisite oder ein Telefonanruf sein.</p> <p data-bbox="678 1413 1390 1715">Für die Open-Label-Phase war der Starttag für die Analyse der Tag der Zuteilung der Medikation für die Open-Label-Phase oder, wenn die Open-Label-Phase vor Ende der doppelblinden Phase zugewiesen wurde, das Datum der letzten Verwendung von Gel zum Ende der doppelblinden Phase plus die Anzahl der Tage zwischen Wundaufgabenwechseln. Für Patienten, welche die doppelblinde Phase vorzeitig beendet haben und zur Open-Label-Phase übergegangen sind, ohne die doppelblinde Phase abzuschließen, wurden ebenfalls die Analysefenster entsprechend dem Starttag der Open-Label-Phase abgeleitet.</p> <p data-bbox="678 1722 1390 1879">Wenn ein Patient mehrere Visiten im selben Zeitfenster für den Analysezeitpunkt hatte, wurde die Visite verwendet, die dem geplanten Visitentag am nächsten war. Wenn zwei Visiten gleich weit vom geplanten Visitentag entfernt waren, wurde der frühere der beiden Werte verwendet.</p> <p data-bbox="678 1886 1390 1966">Für den primären Endpunkt galt Folgendes: Wenn es mehr als eine Visite innerhalb des zugewiesenen Besuchszeitfensters gab und der erste vollständige Verschluss der EB-Zielwunde bei einer der</p>	Studien-besuch	Zieltag/-monat für die Visite	Zeitfenster für den Analysezeitpunkt	1	Tag 0 der doppelblinden Phase	Studientage -28 – 1	2*	Tag 7 der doppelblinden Phase	Studientage 2 – 10	3	Tag 14 der doppelblinden Phase	Studientage 11 – 22	4	Tag 30 der doppelblinden Phase	Studientage 23 – 38	5	Tag 45 der doppelblinden Phase	Studientage 39 – 53	6	Tag 60 der doppelblinden Phase	Studientage 54 – 76	7a/7b	Tag 90 der doppelblinden Phase/ Tag 0 der Open-Label-Phase	Studientage 77 – 98	8	Monat 3 (Tag 180) der Open-Label-Phase	[Starttag der Open-Label-Phase + 1] + 90 ± 14	9	Monat 12 (Tag 450) der Open-Label-Phase	[Starttag der Open-Label-Phase + 1] + 360 ± 14	10	Monat 24 (Tag 810) der Open-Label-Phase	[Starttag der Open-Label-Phase + 1] + 720 ± 14
Studien-besuch	Zieltag/-monat für die Visite	Zeitfenster für den Analysezeitpunkt																																	
1	Tag 0 der doppelblinden Phase	Studientage -28 – 1																																	
2*	Tag 7 der doppelblinden Phase	Studientage 2 – 10																																	
3	Tag 14 der doppelblinden Phase	Studientage 11 – 22																																	
4	Tag 30 der doppelblinden Phase	Studientage 23 – 38																																	
5	Tag 45 der doppelblinden Phase	Studientage 39 – 53																																	
6	Tag 60 der doppelblinden Phase	Studientage 54 – 76																																	
7a/7b	Tag 90 der doppelblinden Phase/ Tag 0 der Open-Label-Phase	Studientage 77 – 98																																	
8	Monat 3 (Tag 180) der Open-Label-Phase	[Starttag der Open-Label-Phase + 1] + 90 ± 14																																	
9	Monat 12 (Tag 450) der Open-Label-Phase	[Starttag der Open-Label-Phase + 1] + 360 ± 14																																	
10	Monat 24 (Tag 810) der Open-Label-Phase	[Starttag der Open-Label-Phase + 1] + 720 ± 14																																	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Visiten im Zeitfenster aufgetreten war, zählte der Wundverschluss bei dieser Visite.</p> <p>Für Ereigniszeitanalysen wurde der tatsächliche Wert des Studientages zur Berechnung der Zeit bis zum Ereignis verwendet.</p> <p><i>Bündeln von Studienzentren</i></p> <p>Aufgrund der großen Anzahl an Studienzentren und geringen Anzahl von Patienten in den Zentren wurden Studienzentren nicht gebündelt.</p> <p><i>Signifikanzniveau, Mehrfachvergleiche und Multiples Testen</i></p> <p>Das Signifikanzniveau für die Analyse des primären Endpunktes war 0,05 (zweiseitig). Bei der finalen Analyse wurde der primäre Endpunkt zum 5 % Signifikanzniveau getestet. Wenn die primäre Analyse statistisch signifikant war, ging der bestätigende Testansatz hierarchisch weiter mit statistischen Tests der sekundären Endpunkte zum 5 % Signifikanzniveau.</p> <p>Die Cui, Hung, Wang (CHW) gewichtete Teststatistik zur Schätzung der Probengröße benötigte keine Anpassung des Signifikanzniveaus, da die Interimsanalyse nur die Neuschätzung der Stichprobengröße und nicht den frühzeitigen Stopp aufgrund einer frühen Wirksamkeit erlaubte.</p> <p>Alle weiteren Analysen wurden als nicht bestätigend und rein deskriptiv betrachtet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen erfolgten für die stratifizierte Randomisierungssubgruppen sowie für folgende Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EB-Ausprägung (JEB, DDEB, RDEB, Kindler-EB) • Größe der Zielwunde (10 cm² bis < 20 cm², 20 cm² bis < 30 cm², 30 cm² bis 50 cm²) • Alterskategorie (Junge Kinder [< 4 Jahre], Kinder [4 – 11 Jahre], Jugendliche [12 – 17 Jahre], Erwachsene [≥ 18 Jahre]) • Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) • Abstammung (Weiß, Schwarz oder Afroamerikanisch, Asiatisch, Andere) • Typ der Wundaufgabe (erlaubt vs. verboten), der während des Großteils der klinischen Beurteilungen des ersten vollständigen Verschlusses der Zielwunde zu Tag 45 (für den primären Wirksamkeitsendpunkt) oder zu Tag 90 (für die wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte) verwendet wurde • Ernährungszustand zu Baseline (1. Terzil, 2. Terzil, 3. Terzil basierend auf dem Baseline Albumin-Spiegel im Serum) • Anämie zu Baseline (1. Terzil, 2. Terzil, 3. Terzil basierend auf der Konzentration von Hämoglobin zu Baseline) • Nierenfunktion zu Baseline (1. Terzil, 2. Terzil, 3. Terzil basierend auf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate zu Baseline)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation									
Resultate											
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)										
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Es wurden 223 Patienten randomisiert: Filsuvez Gel: 109; Kontrollgel: 114. b) Es erhielten 223 Patienten die geplante Behandlung: 100 Patienten der Filsuvez Gel-Gruppe und 99 Patienten der Kontrollgel-Gruppe durchliefen die gesamte doppelblinde Phase. Neun Patienten der Filsuvez Gel-Gruppe und 15 Patienten der Kontrollgel-Gruppe schieden vorzeitig aus der doppelblinden Phase aus. c) Es wurden 223 Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt. Filsuvez Gel: 109; Kontrollgel: 114.									
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Die häufigsten Gründe für den Abbruch der doppelblinden Phase wurden als „Andere“ und „Widerruf der Zustimmung“ klassifiziert. Sechs (2,7 %) Patienten, davon drei (2,8 %) in der Filsuvez Gel-Gruppe und drei (2,6 %) in der Kontrollgel-Gruppe, brachen die doppelblinde Phase ab aus Gründen klassifiziert als „Andere“ (die Eignungskriterien wurden nicht erfüllt/Randomisierungsfehler [n = 3]; erwartete Nutzung nicht erlaubter Begleitmedikation [n = 1]; Umzug [n = 1] und Gründe in Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie [n = 1]). Weitere sechs (2,7 %) Patienten, davon zwei (1,8 %) in der Filsuvez Gel-Gruppe und vier (3,5 %) in der Kontrollgel-Gruppe, brachen die doppelblinde Phase wegen Widerruf der Einverständniserklärung ab. Zusätzliche Informationen waren für drei dieser sechs Patienten verfügbar, Gründe für den Widerruf beinhalteten Entscheidung der Eltern (n = 1 pro Gruppe) und Unzufriedenheit mit der Behandlung sowie Schwierigkeiten beim Erreichen der Klinik (n = 1). Fünf (2,2 %) Patienten, davon drei (2,8 %) in der Filsuvez Gel-Gruppe und zwei (1,8 %) in der Kontrollgel-Gruppe, brachen die doppelblinde Phase wegen eines UE ab. Drei (1,3 %) Patienten, davon einer (0,9 %) in der Filsuvez Gel-Gruppe und zwei (1,8 %) in der Kontrollgel-Gruppe, brachen die doppelblinde Phase nach Ermessen des Prüfarztes ab. <table border="1" data-bbox="678 1832 1337 2002"> <thead> <tr> <th>Patienten</th> <th>Kontrollgel (N = 114)</th> <th>Filsuvez Gel (N = 109)</th> </tr> <tr> <td></td> <td>n %</td> <td>%</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gescreent</td> <td>252</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Patienten	Kontrollgel (N = 114)	Filsuvez Gel (N = 109)		n %	%	Gescreent	252	
Patienten	Kontrollgel (N = 114)	Filsuvez Gel (N = 109)									
	n %	%									
Gescreent	252										

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		<table border="1"> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>114 (100,00)</td> <td>109 (100,00)</td> </tr> <tr> <td>Behandelt</td> <td>114 (100,00)</td> <td>109 (100,00)</td> </tr> <tr> <td>Behandlung abgeschlossen</td> <td>99 (86,8)</td> <td>100 (91,7)</td> </tr> <tr> <td>Studie abgebrochen</td> <td>15 (13,2)</td> <td>9 (8,3)</td> </tr> </table>	Randomisiert	114 (100,00)	109 (100,00)	Behandelt	114 (100,00)	109 (100,00)	Behandlung abgeschlossen	99 (86,8)	100 (91,7)	Studie abgebrochen	15 (13,2)	9 (8,3)
Randomisiert	114 (100,00)	109 (100,00)												
Behandelt	114 (100,00)	109 (100,00)												
Behandlung abgeschlossen	99 (86,8)	100 (91,7)												
Studie abgebrochen	15 (13,2)	9 (8,3)												
14	Aufnahme / Rekrutierung													
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Doppelblinde Phase Behandlungsstart: 19.04.2017 Behandlungsende: 03.06.2020 Datenbanksperre: 26.08.2020 Open-Label-Phase Behandlungsstart: 24.04.2017 Behandlungsende: 27.05.2022 (Letzte Visite des letzten Patienten) Datenbanksperre: 01.07.2022												
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das Studienende erfolgt nach Abschluss der letzten Visite/der letzten Beurteilung des letzten Patienten in der Open-Label-Phase.												
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ANCOVA: Analysis of Covariance; CAS: Completer Analysis Set; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CHW: Cui, Hung, Wang; COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; CSR: ; DDEB: Dominante dystrophe Epidermolysis bullosa; DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; EBDASI: Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index; EBS: Epidermolysis bullosa simplex; eCRF: elektronisches Case Report Form; EKG: Elektrokardiogramm; EQ-5D: EuroQol-5D; FAS: Full Analysis Set; FLACC: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Pain Rating Score; IDMC: Independent Data Monitoring Committee (unabhängiges Datenüberwachungskomitee); iscorEB: Instrument for Scoring Clinical Outcome of Research for Epidermolysis Bullosa; ITT: Intention-to-Treat; JEB: Junktionale Epidermolysis bullosa; OR: Odds Ratio; PPS: Per-Protocol Set; RDEB: Rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa; SAF: Safety Analysis Set; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika</p>														

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

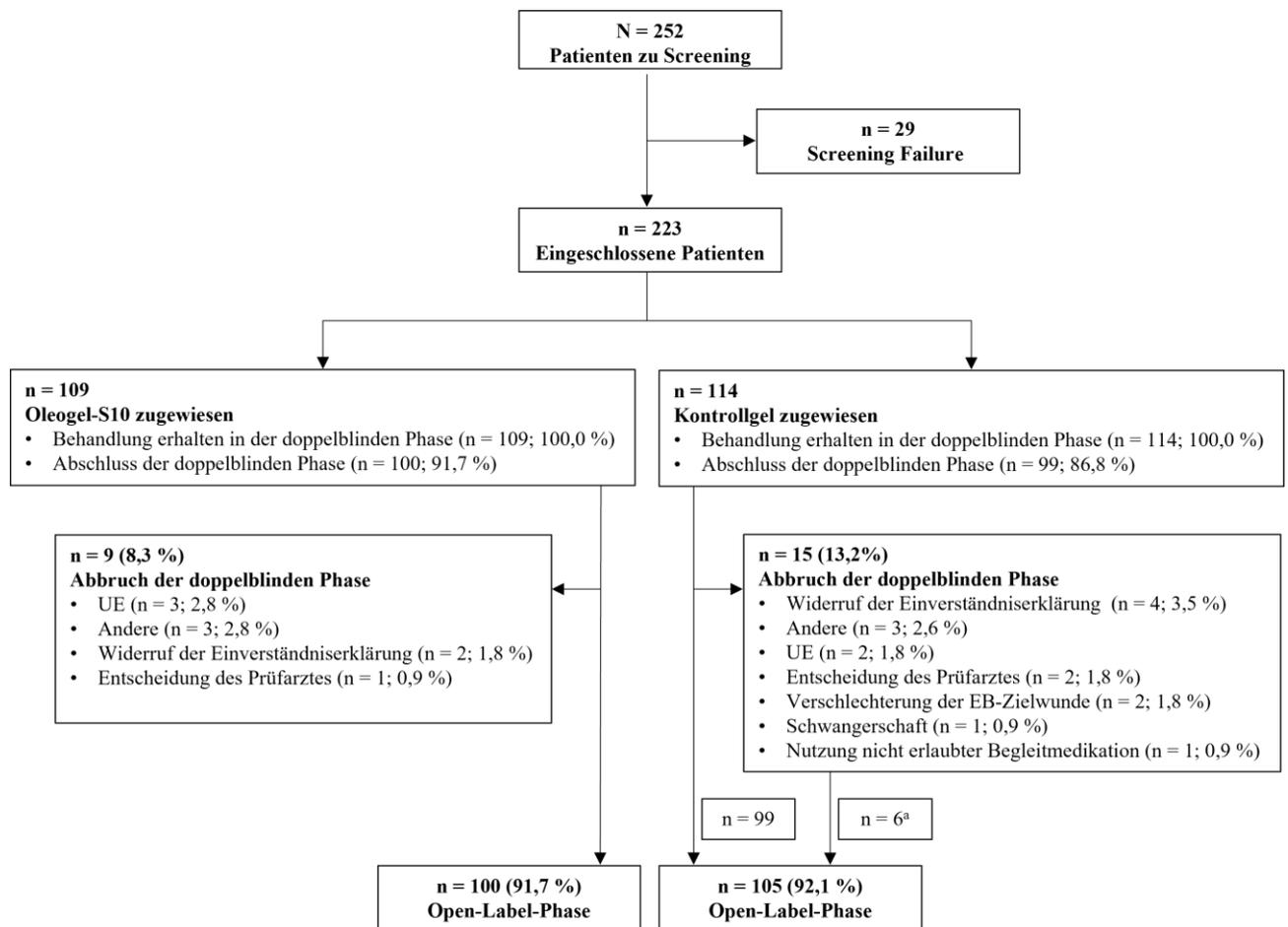


Abbildung 4-40: Patienten-Flow-Chart der Studie EASE.

^aSechs Patienten, alle in der Kontrollgel-Gruppe, brachen die doppelblinde Phase aufgrund einer Verschlechterung des Zustandes der EB-Zielwunde oder aufgrund einer Infektion der EB-Zielwunde ab und nahmen vorzeitig an der Open-Label-Phase teil (nach Entscheidung des Prüfarztes).

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Studie: EASE**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Amryt Research Ltd.: Clinical Study Report Version 1.0 (Double-Blind Phase and Interim Open-Label Data) BEB-13 (EASE) Study Title: Double-Blind, Randomised, Vehicle-Controlled, Phase III, Efficacy and Safety Study with 24-Month Open-Label Follow-Up of Filsuvez Gel in Subjects with Inherited Epidermolysis Bullosa [44]	CSR
Amryt Research Ltd.: Clinical Study Protocol Version 6.0 Investigational Product Filsuvez Gel, Identifier: EudraCT No. 2016-002066-32, Study number: BEB-13, Development Phase: III [48]	CSP
Amryt Research Ltd.: Statistical Analysis Plan Version 4.0 Protocol Number and Title: BEB-13 Double-blind, Randomised, Vehicle-controlled, Phase III, Efficacy and Safety Study with 24-month Open-label Follow-up of Filsuvez Gel in Patients with Inherited Epidermolysis Bullosa [52]	SAP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl das Studienpersonal als auch die Patienten waren bezüglich der Behandlungszuordnung während der doppelblinden Phase der Studie EASE verblindet. Die Entblindung erfolgte erst, nachdem alle Patienten die doppelblinde Phase der Studie abgeschlossen hatten und die Studiendatenbank gesperrt wurde. Um die Verblindung der Behandlungszuordnung sicherzustellen, entsprach das verwendete Kontrollgel Filsuvez Gel in Bezug auf Textur und Aussehen. Die Verpackung von Filsuvez Gel und Kontrollgel war identisch. Die Patienten wurden 1:1 auf die zwei Behandlungsgruppen (Filsuvez Gel oder Kontrollgel) randomisiert.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der doppelblinden Phase der Studie EASE waren sowohl der Patient als auch das Studienpersonal hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Todesfälle****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Todesfälle“ wird als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Wundverschluss**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Wundverschluss“ wird als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Wundstatus**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Wundstatus“ wird als „niedrig“ eingestuft

Endpunkt: Wundinfektionen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Wundinfektionen“ wird als „niedrig“ eingestuft

Endpunkt: Häufigkeit des Wundauflagenwechsels**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Häufigkeit des Wundauflagenwechsels“ wird als „niedrig“ eingestuft

Endpunkt: BSAP**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „BSAP“ wird als „niedrig“ eingestuft

Endpunkt: EB-Aktivität**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EB-Aktivität“ wird als „niedrig“ eingestuft

Endpunkt: Juckreiz**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Juckreiz“ wird als „niedrig“ eingestuft

Endpunkt: Schmerz**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerz“ wird als „niedrig“ eingestuft

Endpunkt: Schlafbeeinträchtigung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlafbeeinträchtigung“ wird als „niedrig“ eingestuft

Endpunkt: Patientenzufriedenheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Patientenzufriedenheit“ wird als „niedrig“ eingestuft

Endpunkt: Fehltage von Schule oder Arbeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Fehltage von Schule oder Arbeit“ wird als „niedrig“ eingestuft

Endpunkt: UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UE“ wird als „niedrig“ eingestuft

Endpunkt: UE nach Schweregrad**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UE nach Schweregrad“ wird als „niedrig“ eingestuft

Endpunkt: Therapieabbruch aufgrund von UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Therapieabbruch aufgrund von UE“ wird als „niedrig“ eingestuft

Endpunkt: SUE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „SUE“ wird als „niedrig“ eingestuft

Endpunkt: UE aus der SMQ-Analyse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Durchführung der Studie erfolgte doppelblind. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuordnung zu einer Behandlungsgruppe verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts allein ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, kontrollierte Studie. Alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung ein und das ITT-Prinzip wurde demnach adäquat umgesetzt. Es fanden sich keine Verzerrungshinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Die angewendeten statistischen Methoden waren adäquat. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UE aus der SMQ-Analyse“ wird als „niedrig“ eingestuft

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
 - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
 - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
 - Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis

kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die

ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Vollständige statistische Analysen

Anhang 4-G befindet sich in einem separaten Dokument.