

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Birkenrindenextrakt

Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2022

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| Hintergrund | 5 |
| 1 Fragestellung | 6 |
| 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien | 7 |
| 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung | 7 |
| 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie | 7 |
| 2.3 Endpunkte | 13 |
| 2.3.1 Mortalität | 14 |
| 2.3.2 Morbidität | 14 |
| 2.3.3 Lebensqualität | 26 |
| 2.3.4 Sicherheit | 27 |
| 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte | 28 |
| 2.4 Statistische Methoden | 28 |
| 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene | 31 |
| 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie | 33 |
| 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation | 33 |
| 3.2 Mortalität | 36 |
| 3.3 Morbidität | 36 |
| 3.3.1 Wundverschluss | 36 |
| 3.3.2 Wundstatus: Prozentuale Veränderung der Zielwundengröße im Vergleich zu Baseline gemäß unabhängiger Bewertung anhand der Fotodokumentation | 37 |
| 3.3.3 Prozentualer Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche gemäß Lund-Browder-Diagramm | 38 |
| 3.3.4 Wundinfektion | 38 |
| 3.3.5 Juckreiz | 39 |
| 3.3.6 Schmerzen | 42 |
| 3.3.7 Schlafbeeinträchtigung | 44 |
| 3.4 Lebensqualität | 45 |
| 3.5 Sicherheit | 45 |
| 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse | 47 |
| 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation des Birkenrindenextraktgels | 47 |
| 4.2 Design und Methodik der Studie | 47 |
| 4.3 Mortalität | 49 |
| 4.4 Morbidität | 49 |
| 4.5 Lebensqualität | 52 |
| 4.6 Sicherheit | 52 |
| 5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 53 |
| 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung | 54 |
| Referenzen | 59 |
| Anhang | 61 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis | 7 |
| Tabelle 2: Charakterisierung der Studie EASE | 7 |
| Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention, Studie EASE | 10 |
| Tabelle 4: Wesentliche Protokolländerungen der Studie EASE nach Studienbeginn | 12 |
| Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie EASE | 13 |
| Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie EASE..... | 28 |
| Tabelle 7: Verzerrungspotential der DBP der Studie EASE..... | 31 |
| Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie EASE..... | 31 |
| Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie EASE..... | 33 |
| Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie EASE..... | 33 |
| Tabelle 11: Verwendete Wundauflagen, Studie EASE..... | 35 |
| Tabelle 12: Wundverschluss der EB-Zielwunde; Studie EASE | 36 |
| Tabelle 13: Veränderung der EB-Zielwundengröße; Studie EASE..... | 37 |
| Tabelle 14: Prozentualer Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche gemäß Lund-Browder-Diagramm; Studie EASE | 38 |
| Tabelle 15: Wundinfektion; Studie EASE | 38 |
| Tabelle 16: Juckreiz gemäß Itch Man Scale bei Kindern der Altersklasse 4–13 Jahre; Studie EASE | 39 |
| Tabelle 17: Juckreiz gemäß Leuven Itch Scale in der Altersklasse ≥ 14 Jahre; Studie EASE..... | 40 |
| Tabelle 18: Hintergrundschmerz gemäß FLACC bei Kindern < 4 Jahren; Studie EASE..... | 42 |
| Tabelle 19: Hintergrundschmerz gemäß Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in der Altersklasse ≥ 4 Jahre; Studie EASE..... | 42 |
| Tabelle 20: Prozeduraler Schmerz gemäß FLACC bei Kindern < 4 Jahre; Studie EASE..... | 43 |
| Tabelle 21: Prozeduraler Schmerz gemäß Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in der Altersklasse ≥ 4 Jahre; Studie EASE..... | 44 |
| Tabelle 22: Schlafbeeinträchtigung gemäß 11-Punkte-Likert-Skala bei Personen ≥ 14 Jahren; Studie EASE | 44 |
| Tabelle 23: Zusammenfassung der UE während der DBP, Studie EASE | 45 |
| Tabelle 24: UE jeglichen Schweregrades nach Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm der Studie EASE..... | 46 |
| Tabelle 25: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der DBP der Studie EASE | 55 |
| Tabelle 26: Juckreiz gemäß Leuven Itch Scale in der Altersklasse ≥ 14 Jahre; Studie EASE..... | 61 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|---|
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ANCOVA | Analysis of Covariance |
| AWG | Anwendungsgebiet |
| BSAP | Body Surface Area Percentage (prozentualer Anteil der Körperoberfläche) |
| CCC | Confirmation of Complete Closure |
| CHW | Cui, Hung, Wang |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel |
| DBP | Doppelblinde Periode |
| DEB | Dystrophe Epidermolysis bullosa |
| EB | Epidermolysis bullosa |
| EBDASI | Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| FAS | Full Analysis Set |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FLACC | Face, Legs, Activity, Cry, Consolability |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention to Treat |
| JEB | Junktionale Epidermolysis bullosa |
| KI | Konfidenzintervall |
| LS | Least Squares (kleinste Quadrate) |
| max | Maximum |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| min | Minimum |
| MW | Mittelwert |
| N | Anzahl |
| OLP | Open-Label-Extensionsperiode |
| PT | Preferred Term/s |
| pU | Pharmazeutischer Unternehmer |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SD | Standardabweichung |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMQ | Standardized MedDRA Query |
| SOC | Systemorganklasse |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TSQM | Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| VerfO | Verfahrensordnung des G-BA |

Hintergrund

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

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet. Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 30 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens des Birkenrindenextrakts zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Birkenrindenextrakt in seiner Sitzung am 22. November 2022 zur Kenntnis genommen.

Darüber hinaus wurde das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Dezember 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Birkenrindenextrakt (Filsuvez Gel) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [4]:

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

Gemäß Fachinformation sollte das Gel entweder in einer Dicke von etwa 1 mm direkt auf die Wundoberfläche aufgetragen und mit einer sterilen, nicht haftenden Wundauflage abgedeckt oder so auf die Wundauflage aufgetragen werden, dass das Gel direkten Kontakt zur Wunde hat. Es sollte nicht eingerieben werden. Das Gel sollte bei jedem Verbandwechsel erneut aufgetragen werden [4].

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

| Studiename (Nummer) | Studie mit Dossier vom pU eingereicht | Studie vom pU als relevant für die Ableitung des ZN erachtet | Studie relevant für die NB | Ausschlussgrund |
|--|---------------------------------------|--|----------------------------|-----------------|
| Studien zum Wirkstoff Birkenrindenextrakt | | | | |
| BEB-13 (EASE) ¹⁾ | ja | ja | ja | - |

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; NB: Nutzenbewertung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZN: Zusatznutzen

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Studie entspricht der Studie, auf der die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen basiert.

Zur Nutzenbewertung des Birkenrindenextrakts herangezogene Studien und Daten

- Dossier des pU zum Birkenrindenextrakt [1]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie BEB-13 [2,3]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung zum Birkenrindenextrakt basiert auf der Zulassungsstudie BEB-13 (im nachfolgenden Studie EASE genannt). Die Studie einschließlich der Intervention wird in den Tabellen 2–4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie EASE

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---------------------------------|---|
| Design und Studienablauf | <p>RCT (Phase III)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung von Wunden bei Patientinnen und Patienten mit hereditärer Epidermolysis bullosa (EB) • 90-tägige randomisiert kontrollierte, doppelblinde Periode (DBP), in der das Birkenrindenextraktgel mit einem Kontrollgel verglichen wird • 24-monatige einarmige Open-Label-Follow-up-Periode (OLP) <p><u>Studienperioden der DBP</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Screening (bis zu 28 Tage vor Baseline) 2. Baseline, Einschluss und Randomisierung (Tag 0) <ul style="list-style-type: none"> • stratifizierte Randomisierung nach: <ul style="list-style-type: none"> ○ EB-Ausprägung (dystrophe EB [DEB]; junktionale EB [JEB]/Kindler-EB) ○ Größe der EB-Zielwunde (10 cm² bis < 20 cm², 20 cm² bis < 30 cm², 30 cm² bis 50 cm²) 3. Behandlung (90 Tage) <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung der EB-Zielwunden sowie der anderen von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperstellen mit dem Birkenrindenextraktgel bzw. |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---|---|
| | <p>Kontrollgel sowie Abdeckung der Wunden mit einer dem Behandlungsstandard entsprechenden nicht haftenden Wundauflage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung während jedes Wundverbandwechsels (mindestens alle 4 Tage) <p>Alle Studienteilnehmenden, die die DBP abgeschlossen hatten, gingen in die OLP über. In der OLP wurden bei allen Patientinnen und Patienten die von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperstellen mit dem Birkenrindenextraktgel behandelt.</p> <p>Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Es liegen die Daten der 90-tägigen DBP und von 6 Monaten der OLP vor.</p> |
| Population | <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren mit den folgenden Ausprägungen der vererbten EB: <ul style="list-style-type: none"> ○ DEB, ○ JEB und ○ Kindler-EB <p>Kinder im Alter von ≥ 21 Tagen und < 4 Jahren konnten nur nach Bestätigung durch ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee nach Review der Sicherheits- und bioanalytischen Daten der Interimsanalyse eingeschlossen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • EB-Zielwunde definiert als oberflächliche Wunde 10–50 cm² groß und ≥ 21 Tage bis < 9 Monate alt außerhalb der Anogenitalregion <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • EB simplex • EB-Zielwunde, die ≥ 9 Monate alt war oder klinische Anzeichen einer lokalen Infektion aufwies • Verwendung systemischer Antibiotika zur Behandlung wundbezogener Infektionen innerhalb von 7 Tagen vor Studieneinschluss • Verwendung systemischer oder topischer Steroide (mit Ausnahme inhalativer, ophthalmischer oder topischer Anwendungen wie Budesonid-Suspension für ösophageale Verengungen) innerhalb von 30 Tagen vor Studieneinschluss • Stammzelltransplantation oder Genterapie zur Behandlung vererbter EB • Derzeitige und/oder frühere bösartige Erkrankungen, einschließlich Basalzell- und Plattenepithelkarzinom |
| Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten | <p>Randomisiert: N = 223</p> <ul style="list-style-type: none"> • Birkenrindenextraktgel: N = 109 • Kontrollgel: N = 114 |
| Ort und Zeitraum der Durchführung, Datenschnitte | <p>Studienzentren</p> <p>49 Zentren in folgenden 26 Ländern: 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> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste/r Patient/in: 19. April 2017 • Einschluss letzte/r Patient/in: 6. März 2020 • Letzte Visite der/des letzten Studienteilnehmenden in der DBP: 3. Juni 2020 • Letzte Visite der/des letzten Studienteilnehmenden in der OLP: noch ausstehend |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---|---|
| | <p>Vorliegende Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11. Juni 2020 (primärer Datenschnitt für die Auswertung der 90-tägigen DBP und Interimsanalyse der OLP-Sicherheitsdaten) • 11. Dezember 2020 (Interimsanalyse der OLP-Sicherheitsdaten: Auswertung der 6 Monate OLP) |
| <p>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</p> | <p>DBP</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Personen mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde gemäß klinischer Beurteilung durch das Prüfpersonal innerhalb von 45 Tagen <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der EB-Zielwunde während der DBP gemäß klinischer Beurteilung • Anteil der Personen mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde gemäß klinischer Beurteilung durch das Prüfpersonal innerhalb von 90 Tagen sowie an den Tagen 14, 30 und 60 • Wundinfektionen während der DBP gemäß UE und/oder der Verwendung topischer und/oder systemischer Antibiotika (im Zusammenhang mit Wundinfektionen): Inzidenz und maximaler Schweregrad • Veränderung der EB-Gesamtwundbelastung (quantifiziert mittels Abschnitt I [Haut] des EB Disease Activity and Scarring Index' [EBDASI]) • Veränderung des Juckreizes vor Wundauflagenwechsel <ul style="list-style-type: none"> ○ Itch Man Scale bei Personen im Alter von ≥ 4 Jahren und ≤ 13 Jahren ○ Leuven Itch Scale bei Personen im Alter von ≥ 14 Jahren • Anteil der Personen mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde zu definierten Zeitpunkten <ul style="list-style-type: none"> ○ gemäß Selbstbeurteilung der Patientinnen und Patienten ○ gemäß verblindeter Bewertung anhand von Wundfotografien • Veränderung der EB-Zielwundengröße gemäß verblindeter Bewertung anhand von Wundfotografien • Veränderung des Anteils der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche gemäß Lund-Browder-Diagramm • Veränderung des Hintergrundschmerzes vor Wundauflagenwechsel <ul style="list-style-type: none"> ○ FLACC-Score bei Personen im Alter von < 4 Jahren ○ Wong-Baker FACES Pain Rating Scale bei Personen im Alter von ≥ 4 Jahren • Veränderung des prozeduralen Schmerzes nach Wundauflagenwechsel <ul style="list-style-type: none"> ○ FLACC-Score bei Personen im Alter von < 4 Jahren ○ Wong-Baker FACES Pain Rating Scale bei Personen im Alter von ≥ 4 Jahren • Veränderung der Schlafbeeinträchtigung durch Wunden gemäß 11-Punkte-Likert-Skala (bei Personen ≥ 14 Jahre) • Anzahl EB-bedingter Fehltag in Schule oder auf Arbeit • Zufriedenheit mit der Behandlung vor Wundauflagenwechsel gemäß TSQM-9 bei Personen ≥ 14 Jahren • Sicherheit (u. a. Inzidenz und Schwere von UE) • Betulin-Exposition <p>OLP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Folgende Endpunkte der OLP analog zu DBP: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wundverschluss der Zielwunde ○ EB-Krankheitsaktivität gemäß EBDASI, Abschnitt I ○ Anteil der betroffenen Körperoberfläche |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Schmerzen ○ Juckreiz ○ Schlafbeeinträchtigung ○ Fehltage in Schule oder auf Arbeit ○ TSQM-9 ○ Endpunkte der Sicherheit ● Veränderung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber Baseline der OLP zu Monat 12 und Monat 24 gemäß Prüfpersonal und Patient/in bzw. Angehörige (quantifiziert mittels iscorEB) ● Veränderung der Lebensqualität gegenüber Baseline der OLP zu Monat 12 und Monat 24 (quantifiziert mittels EQ-5D) |
| Subgruppenanalysen | <p>Präspezifiziert</p> <ul style="list-style-type: none"> ● für primären Endpunkt und Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der EB-Zielwunde während der DBP gemäß klinischer Beurteilung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Stratifizierungsstrata basierend auf EB-Subtyp und Zielwundengröße in cm² (JEB/Kindler, 10 bis < 20; JEB/Kindler, 20 bis < 30; JEB/Kindler, 30 bis 50; DEB, 10 bis < 20; DEB, 20 bis < 30; DEB, 30 bis 50) ○ EB-Subtyp (JEB; dominante DEB; rezessive DEB; Kindler) ○ Zielwundengröße in cm² (10 bis < 20; 20 bis < 30; 30 bis 50) ○ Alter (< 4 Jahre; 4–11 Jahre; 12–17 Jahre; ≥ 18 Jahre) ○ Geschlecht (weiblich; männlich) ○ Abstammung (weiß; schwarz oder afroamerikanisch; asiatisch; andere) ○ Art der Wundauflage (erlaubt; nicht erlaubt) ○ Ernährungszustand gemäß Albuminspiegel zu Baseline (1. Terzil; 2. Terzil; 3. Terzil) ○ Anämie gemäß Hämoglobin zu Baseline (1. Terzil; 2. Terzil; 3. Terzil) ○ Nierenfunktion gemäß geschätzter glomerulärer Filtrationsrate zu Baseline (1. Terzil; 2. Terzil; 3. Terzil) ● für UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter (< 4 Jahre; 4–11 Jahre; 12–17 Jahre; ≥ 18 Jahre) ○ Geschlecht (weiblich, männlich) ○ Abstammung (weiß; schwarz oder afroamerikanisch; asiatisch; andere) ○ Geografische Region (USA; Europa; Südamerika; andere) ○ Menge des verwendeten Gels in g (1. Terzil; 2. Terzil; 3. Terzil) |

Abkürzungen: DEB: dystrophe Epidermolysis bullosa; DBP: doppelblinde Periode; EB: Epidermolysis bullosa; EBDASI: EB Disease Activity and Scarring Index; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimension-Fragebogen; FLACC: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Pain Rating Score; iscorEB: Instrument for Scoring Clinical Outcome of Research for Epidermolysis Bullosa; JEB: junktionale Epidermolysis bullosa; OLP: Open-Label-Extensionsperiode; RCT: randomisiert kontrollierte Studie; TSQM-9: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication Version 9; UE: unerwünschte Ereignisse

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention, Studie EASE

| Intervention | Kontrolle |
|---|---|
| Birkenrindenextraktgel <ul style="list-style-type: none"> ● Gel bestehend aus 10 g raffiniertem Birkenrindentrockenextrakt/100 g und 90 g raffiniertem Sonnenblumenöl/100 g ¹⁾ | Kontrollgel <ul style="list-style-type: none"> ● Gel aus 85 % Sonnenblumenöl, 5 % gelbem Bienenwachs und 10 % Carnaubawachs |

| Intervention | Kontrolle |
|--|-----------|
| <p>Anwendung des Gels im Interventions- und Kontrollarm</p> <ul style="list-style-type: none"> • Topische Anwendung des Gels etwa 1 mm dick auf EB-Zielwunden sowie auf alle anderen von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperstellen (nicht auf Full-Thickness-Wunden) und anschließendes Abdecken der Wundbereiche mit einer dem Behandlungsstandard entsprechenden nicht haftenden Wundauflage²⁾ • Alternativ: Auftragen der Studienmedikation auf die Wundauflage und Abdecken der entsprechenden Wunden mit der Wundauflage • Die Studienmedikation sollte nicht in Wunden gerieben werden. <p>Dauer der Anwendung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung des Gels bei allen Wundauflagenwechseln bis zum Ende der DBP (mind. alle 4 Tage) • Bei Verschluss der EB-Zielwunde (oder einer anderen den Zielwundenkriterien entsprechenden Wunde) war die Weiterbehandlung der geschlossenen Wunde mit der Studienmedikation nicht notwendig. Wenn notwendig, konnte die Wunde weiterhin mit einer Wundauflage abgedeckt werden. • Bei Verschlechterung des Status oder Infektion der EB-Zielwunde war ein Abbruch der DBP möglich. Je nach Ermessen des Prüfpersonals folgte darauf ein frühzeitiger Eintritt in die OLP oder ein Studienabbruch. Weitere Studienabbruchkriterien waren im Studienprotokoll definiert.³⁾ • Die Behandlung mit Birkenrindenextraktgel während der OLP entsprach der für die DBP beschriebenen Behandlung und erfolgte bis Monat 24 der OLP. <p>Dosisunterbrechungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosisunterbrechungen waren möglich, wenn diese durch das ärztliche Prüfpersonal als medizinisch notwendig für die optimale Behandlung erachtet wurden. • Dosisunterbrechungen, um nicht-erlaubte Medikationen zur Behandlung sich verschlechternder oder vergrößernder Wunden oder zur Behandlung von Infektionen von EB-Zielwunden und anderen Wunden, die Zielwundenkriterien erfüllen, anzuwenden, waren nicht gestattet. | |
| <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flüssige Antiseptika wie Polyhexanid, Jodprodukte oder Octenidindihydrochlorid bei jedem Wundverbandwechsel zur Reinigung der Wunden und/oder zur Reduzierung der mikrobiellen Besiedlung der Wunden vor der Studienbehandlung • Baden (z. B. mit Chlorhexidin, verdünntem Bleichmittel oder Salz) vor der Studienbehandlung bei jedem Wechsel der Wundauflage • Systemische Antibiotika, außer zur Behandlung von Infektionen der EB-Zielwunde (und anderer den Zielwundenkriterien entsprechenden Wunden) • Inhalative, ophthalmische oder topische Steroide (z. B. Budesonid-Suspension bei Ösophagusverengungen) • Unterstützende Therapien nach dem Ermessen des Prüfpersonals <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Die folgenden Medikamente waren während der Studie bis Monat 3 der OLP nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Steroide • Immunsuppressive Therapie oder zytotoxische Chemotherapie • Systemische Antibiotika zur Behandlung von Infektionen der EB-Zielwunde (und anderer den Zielwundenkriterien entsprechenden Wunden) <p>An von EB-Wunden betroffenen Körperstellen waren folgende Medikamente während der DBP nicht erlaubt:</p> <p>Hautprodukte wie Cremes, Salben (und Wundauflagen, die topische Emollienzen enthalten), Gele oder Emollienzen</p> <p>An der EB-Zielwunde (und anderen Wunden, die den Kriterien für die Zielwunde entsprechen) waren folgende Medikamente bis zum vollständigen Verschluss und der bestätigten Epithelisierung während der DBP und OLP nicht erlaubt:</p> | |

| Intervention | Kontrolle |
|---|-----------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Silber-Wundauflagen • Silbersulfadiazin • Topische Antibiotika • Topische Steroide (Bei einzelnen EB-Wunden, die nicht den Zielwundenkriterien entsprachen, war die Anwendung von Silbersulfadiazin, topischen Antibiotika und topischen Steroiden erlaubt.) | |

- ¹⁾ Trockenextrakt aus der Rinde von *Betula pendula* Roth, *Betula pubescens* Ehrh. sowie Hybriden beider Arten mit 72–88 % Betulin; weitere Komponenten: Betulinsäure, Lupeol, Oleanolsäure und Erythrodiol; Extraktionsmittel: n-Heptan
- ²⁾ Für die den Behandlungsstandards entsprechenden Wundauflagen wird im Studienprotokoll auf die 'International Consensus Best Practice Guidelines for Skin and Wound Care in Epidermolysis Bullosa' verwiesen und gleichzeitig angemerkt, dass die Behandlungsstandards regional unterschiedlich seien und Patientenpräferenzen zu berücksichtigen seien. Es wurde daher angenommen, dass eine standardisierte Wundversorgung in der Studie nicht vollständig zu erreichen ist. Es war erlaubt, dass die Studienteilnehmenden weiterhin ihre nicht haftenden Standard-of-Care-Wundauflagen verwenden, mit Ausnahme von Silber-Wundauflagen und Wundauflagen mit topischen Emollients.
- ³⁾ Im Protokoll definierte Kriterien für einen frühzeitigen Studienabbruch:
- Verschlechterung des Status oder Infektion der EB-Zielwunde gemäß Beurteilung durch das Prüfpersonal
 - Noncompliance mit den Studienvorgaben/-Medikationen
 - Fortschreiten eines medizinischen Befunds, der nach Ansicht des Prüfpersonals eine weitere Studienteilnahme ausschließt
 - Anwendung von nicht erlaubten Begleitmedikamenten
 - Auftreten eines UE, welches nach Ansicht des Prüfpersonals und/oder der/des Studienteilnehmenden ein Absetzen der Studienmedikation wünschenswert oder notwendig macht
 - Schwangerschaft

Abkürzungen: DBP: doppelblinde Periode; EB: Epidermolysis bullosa; OLP: Open-Label-Extensionsperiode; UE: unerwünschte Ereignisse

Protokolländerungen

Das Originalprotokoll wurde fünfmal geändert. Der Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden am 19. April 2017 erfolgte unter Protokollversion 3.0 vom 16. Februar 2017. Die danach vorgenommenen wesentlichen Protokolländerungen sind nachfolgend dargestellt.

Tabelle 4: Wesentliche Protokolländerungen der Studie EASE nach Studienbeginn

| Protokollversion | Wesentliche Änderungen |
|--|--|
| Protokollversion 4.0 vom 20. April 2018 (nach Einschluss von 36 Personen) | <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung des Ausschlusskriteriums zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit EB simplex • Aktualisierung zur stratifizierten Randomisierung: Entfernen der EB-simplex-Strata • Aktualisierung der Definition zur EB-Zielwunde: Ergänzung eines maximalen Wundalters (< 9 Monate) • Anpassung der Fallzahlplanung basierend auf Daten zur Wundheilung nach 45 Tagen einer weiteren EB-Studie: Erhöhung der geplanten Stichprobengröße auf 192 • Aktualisierung des Einschlusskriteriums für Kinder < 4 Jahre hinsichtlich unterer Altersgrenze (Einschluss von Kindern im Alter \geq 21 Tage und < 4 Jahre war nach Bestätigung durch das unabhängige Datenüberwachungskomitee möglich) • Aktualisierung zur Dosisunterbrechung (Eine Dosisunterbrechung wurde erlaubt, wenn dies als medizinisch notwendig erachtet wurde.) |

| Protokollversion | Wesentliche Änderungen |
|--|--|
| Protokollversion 5.0 vom 1. Oktober 2018 (nach Einschluss von 93 Personen) | <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung zum primären Endpunkt: Bestätigung des Wundverschlusses wird nicht in primären Endpunkt einbezogen (nur in supportiver Analyse zum primären Endpunkt) |
| Protokollversion 6.0 vom 18. April 2019 (nach Einschluss von 143 Personen) | <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des Stichprobenumfangs auf 250 basierend auf einer geplanten Neuschätzung der benötigten Stichprobengröße • Klassifikation bestimmter Wirksamkeitsendpunkte als <i>key secondary endpoints</i> • Aufnahme des iscorEB-Instruments und des EQ-5D in die Wirksamkeitsbewertungen (für OLP) • Klarstellung zur Zielwundendefinition: Ausschluss anogenitaler Wunden |

Abkürzungen: EB: Epidermolysis bullosa; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimension-Fragebogen; iscorEB: Instrument for Scoring Clinical Outcome of Research for Epidermolysis Bullosa; OLP: Open-Label-Extensionsperiode.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Dossier des pU, der Studienbericht, das Studienprotokoll und der SAP der Studie EASE und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 5 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie EASE

| Endpunkt | Kategorie | Berücksichtigung im Dossier des pU | Berücksichtigung in der Nutzenbewertung |
|--|------------|------------------------------------|---|
| Todesfälle | Mortalität | ja | ja |
| Wundverschluss ¹⁾ | Morbidität | ja | ja |
| Wundstatus | | ja | ergänzend |
| Prozentualer Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche gemäß Lund-Browder-Diagramm | | ja | ergänzend |
| EB-Aktivität Skin Activity Score des EBDASI | | ja | nein |
| Wundinfektion | | ja | ja |
| Häufigkeit des Wundauf-lagenwechsels | | ja | nein |
| Juckreiz Itch Man Scale Leuven Itch Scale | | ja ja | ja ja |

| Endpunkt | Kategorie | Berücksichtigung im Dossier des pU | Berücksichtigung in der Nutzenbewertung |
|--|----------------|------------------------------------|---|
| Schmerz FLACC-Score Wong-Baker FACES Pain Rating Scale | | ja ja | ja ja |
| Schlafbeeinträchtigung 11-Punkte-Likert-Skala | | ja | ja |
| Patientenzufriedenheit TSQM-9 | | ja | nein |
| Fehltage in Schule oder auf Arbeit | Lebensqualität | ja | nein |
| Unerwünschte Ereignisse | Sicherheit | ja | ja |

¹⁾ Primärer Endpunkt

Abkürzungen: EB: Epidermolysis bullosa; EBDASI: EB Disease Activity and Scarring Index; FLACC: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Pain Rating Score; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TSQM-9: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication Version 9

2.3.1 Mortalität

Todesfälle

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie EASE wurden Todesfälle im Rahmen der Beobachtung der Sicherheitsendpunkte während des gesamten Studienzeitraumes bis zum Ende der OLP erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Todesfälle stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Die Erhebung des Endpunktes wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Wundverschluss

Der Endpunkt Wundverschluss wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Wundverschluss war in der Studie EASE definiert als das erste Auftreten einer vollständigen Reepithelisierung ohne Exsudat der prädefinierten EB-Zielwunde.

Folgende Operationalisierungen des Endpunktes waren prädefiniert:

- Anteil der Personen mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde gemäß klinischer Beurteilung durch das Prüfpersonal
 - innerhalb von 45 Tagen (primärer Endpunkt der Studie EASE)
 - an Tag 14

- an Tag 30
- an Tag 60
- innerhalb von 90 Tagen
- Anteil der Personen mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde gemäß Beurteilung durch die Patientin bzw. den Patienten
 - an Tag 7
 - an Tag 14
 - an Tag 30
 - an Tag 45
 - an Tag 60
 - an Tag 90
- Anteil der Personen mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde gemäß unabhängiger Beurteilung der Fotodokumentation der EB-Zielwunde zu folgenden Zeitpunkten
 - an Tag 7
 - an Tag 14
 - an Tag 30
 - an Tag 45
 - an Tag 60
 - an Tag 90
- Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde innerhalb der DBP gemäß klinischer Beurteilung durch das Prüfpersonal

Der Endpunkt Wundverschluss bezieht sich auf den Wundstatus der EB-Zielwunde, welche zu Baseline basierend auf den Zielwundenkriterien (oberflächliche Wunde mit einer Größe von 10–50 cm² und einem Alter von ≥ 21 Tagen bis < 9 Monaten, nicht im Anogenitalbereich liegend) ausgewählt wurde. Falls mehrere oberflächliche EB-Wunden den Zielwundenkriterien entsprachen, wurde die größte, tiefste und älteste Wunde vom Prüfpersonal als EB-Zielwunde definiert.

Alle Wunden, die den Zielwundenkriterien entsprachen, wurden zu Baseline hinsichtlich Größe, Lokalisation und Alter im sogenannten Body Chart erfasst sowie fotografiert. Der Zustand der Wunden wurde bis zum Zeitpunkt des vollständigen Verschlusses oder bis Monat 3 der OLP erhoben. Die Fotodokumentation erfolgte nach standardisierten Vorgaben im Studienprotokoll.

Die Erhebung des Wundverschlusses erfolgte sowohl

- basierend auf einer klinischen Untersuchung durch geschultes Prüfpersonal als auch
- durch eine Beurteilung der EB-Zielwunde hinsichtlich Wundverschluss bzw. Wundgröße anhand der Fotodokumentation durch 2 unabhängige Personen des Prüfpersonals (und ggfs. unter Einbeziehung einer dritten Person im Falle von dissidenten Bewertungen) sowie
- durch Einschätzung der Patientin bzw. des Patienten.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Ein vollständiger Wundverschluss wird grundsätzlich als patientenrelevant bewertet. Die vorliegenden Operationalisierungen zum vollständigen Wundverschluss der Studie EASE sind jedoch mit Limitationen verbunden, welche nachfolgend erläutert werden.

In der Studie EASE wurde der Endpunkt vollständiger Wundverschluss anhand von 3 verschiedenen Erhebungen (klinische Beurteilung anhand des Prüfpersonals, Patientenbeurteilung und unabhängige Beurteilung anhand von Wundfotografien) der EB-Zielwunde zu jeweils verschiedenen Zeitpunkten bzw. Zeiträumen erfasst. Im Modul 4 des Dossiers bezieht sich der pU auf die Operationalisierungen zum vollständigen Verschluss der EB-Zielwunde gemäß klinischer Beurteilung durch das Prüfpersonal innerhalb von 45 Tagen (primärer Endpunkt) und innerhalb von 90 Tagen sowie auf die Patientenbeurteilung und unabhängige Beurteilung anhand von Fotografien jeweils an Tag 45.

Allen Operationalisierungen ist gemeinsam, dass eine Bestätigung des Wundverschlusses anhand von Folgeuntersuchungen abweichend von den Empfehlungen der FDA zu diesem Endpunkt nicht für die Ereignisdefinition erforderlich war. Die FDA empfiehlt beispielsweise in klinischen Studien einen vollständigen Wundverschluss als Reepithelisierung der Haut ohne Drainage oder Verbandsbedarf, welche in 2 aufeinander folgenden Visiten im Abstand von 2 Wochen bestätigt wird, zu definieren [18]. In dem Zusammenhang ist für den primären Endpunkt „Anteil der Personen mit erstem vollständigem Verschluss der EB-Zielwunde gemäß klinischer Beurteilung durch das Prüfpersonal innerhalb von 45 Tagen“ zu beachten, dass alle Ereignisse zum ersten vollständigen Wundverschluss der Zielwunde bis zum Tag 45 berücksichtigt wurden, unabhängig davon, ob der Wundstatus „geschlossen“ an Tag 45 fortbestand. Denkbar ist beispielsweise, dass ein Verschluss der Wunde an Tag 35 als Ereignis erfasst wurde, diese sich nach 5 Tagen wieder öffnete. Für den primären Endpunkt liegen folgende supportive Analysen vor, mit denen die in der primären Analyse fehlende Bestätigung des Wundverschlusses adressiert wurde:

1. Supportive Analyse zum ersten vollständigen Wundverschluss innerhalb von 45 Tagen, der durch eine zweite Beobachtung bei einer Untersuchung nach 7 Tagen (Confirmation of Complete Closure [CCC]) bestätigt wird. Die zweite Beobachtung erfolgte durch die Beurteilung des Prüfpersonals entweder bei der CCC-Visite im Studienzentrum oder durch die Beurteilung einer bei einem CCC-Hausbesuch erhaltenen Wundfotografie durch das Prüfpersonal.
2. Supportive Analyse zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen, die sich bis Tag 45 nicht wieder öffnete.

Die supportiven Analysen berücksichtigten damit nicht vollständig die FDA-Empfehlungen eines bestätigten Wundverschlusses.

Der Wundverschluss wurde in der Studie EASE verblindet erhoben. Die klinische Beurteilung und die Beurteilung anhand von Fotografien erfolgte gemäß Studienprotokoll durch geschultes Prüfpersonal. In den Studienunterlagen waren keine Informationen ersichtlich, ob Patientinnen und Patienten ebenfalls eine Schulung erhielten, um eine vollständige Reepithelisierung zu erkennen. Daher wird hinsichtlich des patientenberichteten Wundverschlusses von einer eingeschränkten Validität ausgegangen. Die Relevanz der Patientenbeurteilung bei gleichzeitigem Vorliegen einer klinischen Beurteilung wird zudem als nachrangig erachtet. Im Vergleich zur klinischen Beurteilung durch das Prüfpersonal ermöglicht die Bewertung anhand von Wundfotografien eine standardisierte und unabhängige Beurteilung der Wundgröße. Aber es bestehen Unsicherheiten, inwieweit andere Wundheilungsaspekte (u. a. Exsudat) durch Fotografien abgebildet und ausreichend sicher bewertet werden können. Daher wird die direkte klinische Beurteilung der Wunde im vorliegenden Fall als die geeignetste Erhebung des Wundverschlusses bewertet. Für den patientenberichteten Wundverschluss und die Bewertung anhand von Wundfotografien liegen zudem keine supportive Analysen vor, die die Bestätigung des Wundverschlusses thematisieren.

Unter Berücksichtigung der genannten supportiven Analysen wird der Endpunkt vollständiger Wundverschluss in der Operationalisierung des primären Endpunktes trotz der Einschränkungen

in der Nutzenbewertung herangezogen. Da diese Analysen nur Ereignisse der ersten 45 Tage abbilden, wird zusätzlich die Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde innerhalb der DBP gemäß klinischer Beurteilung berücksichtigt, wobei die fehlende Bestätigung des Wundverschlusses in der Ereignisdefinition beachtet werden muss. Die genannten Limitationen sind bei der Interpretation der jeweiligen Ergebnisse zu berücksichtigen. Hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zum Wundverschluss wird darauf hingewiesen, dass sich die Operationalisierungen auf die EB-Zielwunde beziehen und Aussagen zu Effekten des Birkenrindenextraktgels zur Heilung aller oberflächlichen Wunden, die mit der Studienmedikation behandelt wurden, nicht direkt ableitbar sind.

Wundstatus

Der Endpunkt Wundstatus in den Operationalisierungen des Anteils der Personen mit geschlossener oder gegenüber Baseline verbesserter Wunde wird aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung und unklarer Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Operationalisierung prozentuale Veränderung der Zielwundengröße wird ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der im Modul 4 des Dossiers dargestellte Endpunkt Wundstatus bezieht sich auf die EB-Zielwunde.

Es wurde der Anteil der Personen mit geschlossener Wunde oder gegenüber Baseline verbesserter Wunde gemäß klinischer Beurteilung und Patienteneinschätzung post hoc ausgewertet und im Modul 4 des Dossiers berichtet.

Des Weiteren wurde vom pU unter dem Endpunkt Wundstatus die prozentuale Veränderung der Zielwundengröße im Vergleich zu Baseline gemäß verblindeter Bewertung anhand der Fotodokumentation für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

In der Studie EASE wurde der Wundstatus anhand der klinischen Beurteilung des Prüfpersonals in folgende Kategorien klassifiziert:

- geschlossen
- nicht geschlossen
 - unverändert gegenüber Baseline
 - verbessert gegenüber Baseline
 - verschlechtert gegenüber Baseline
- nicht beurteilt
- fehlend

Bewertung

Die Operationalisierungen zum Anteil der Personen mit geschlossener Wunde oder gegenüber Baseline verbesserter Wunde gemäß klinischer Beurteilung und Patienteneinschätzung sind nicht vollständig nachvollziehbar. Anhand der Angaben in den Studienunterlagen ist unklar, wie die Patientenselbsteinschätzung zum Wundstatus erfolgte. Es konnten in den Studienunterlagen nur folgende Fragen zum Wundverschluss für die Patientinnen und Patienten identifiziert werden:

- Wurde ein Wundverschluss seit der letzten Visite beobachtet?
- Falls ja, ist eine Wiederöffnung der Wunde aufgetreten?

Weitere differenzierte Fragen zur Verbesserung oder Verschlechterung im Falle von nicht-geschlossenen Wunden konnten in den Studienunterlagen nur für die klinische Beurteilung

durch das Prüfpersonal, nicht jedoch zur Selbsteinschätzung durch die Studienteilnehmenden identifiziert werden.

Hinsichtlich der Bewertung einer Verbesserung der Wunde gegenüber Baseline ist nicht nachvollziehbar, welche Wundeigenschaften in die Bewertung einfließen (z. B. Wundgröße, Schwellung, Exsudat). Für die Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass jegliches Ausmaß an Verbesserungen als Ereignis für den Endpunkt zählte.

Die Operationalisierung der prozentualen Veränderung der Zielwundengröße im Vergleich zu Baseline gemäß Fotodokumentation ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Die den Anteil der Personen mit geschlossener Wunde oder gegenüber Baseline verbesserter Wunde gemäß klinischer Beurteilung bzw. Patienteneinschätzung betreffenden Operationalisierungen stellen kombinierte Endpunkte dar. Patientinnen und Patienten mit dem patientenrelevanten Ereignis einer geschlossenen Wunde sind bereits im Endpunkt Wundverschluss abgebildet. Hinsichtlich des Ereignisses „gegenüber Baseline verbesserte Wunde“ wird kritisch angemerkt, dass jegliches Ausmaß an Verbesserungen (z. B. jegliche Reduktion der Wundgröße) im Endpunkt erfasst wurde. Dabei ist unklar, ob jedes erfasste Ereignis als patientenrelevant einzuschätzen wäre.

Basierend auf der vorliegenden Operationalisierung ist nicht nachvollziehbar, welche Parameter (z. B. Wundgrößenreduktion) in die Einschätzung einer Verbesserung der Wunde eingehen und ob diese Erhebung über alle Bewerterinnen und Bewerter standardisiert erfolgte. Zudem ist aufgrund der fehlenden Nachvollziehbarkeit der Operationalisierung fraglich, inwieweit die Ergebnisse zum Wundstatus gemäß Patientenbeurteilung valide erhoben wurden.

Zusammenfassend wird aufgrund von Unklarheiten und Limitationen in der Operationalisierung der Anteil der Personen mit geschlossener oder gegenüber Baseline verbesserter Wunde gemäß klinischer Beurteilung bzw. Patienteneinschätzung als nicht geeignete Operationalisierung für den Endpunkt Wundstatus bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Hinsichtlich der dritten vorgelegten Operationalisierung zum Wundstatus (Veränderung der Zielwundengröße) ist die Patientenrelevanz unklar. Eine relevante Abnahme der Wundgröße kann patientenrelevant sein, wenn sie bspw. mit einem geringeren Infektionsrisiko oder geringerem Juckreiz oder Schmerz einhergeht. Anhand der Auswertung als prozentuale Veränderung der Zielwundengröße im Vergleich zu Baseline sind diesbezüglich jedoch keine direkten Aussagen ableitbar. Wundflächenreduktion wird als nicht validiertes Surrogat für Wundheilung betrachtet. In der Studie EASE wurde die Zielwundengröße valide anhand von Auswertungen der Wundfotografien erhoben. Die prozentuale Veränderung der Zielwundengröße wird nur ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Prozentualer Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche gemäß Lund-Browder-Diagramm

Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz und fehlenden Informationen zur Validität wird der Endpunkt nur ergänzend in der Nutzenbewertung abgebildet.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche (Body Surface Area Percentage, BSAP) wurde vom pU zur Beurteilung der Gesamtwundbelastung vorgelegt.

Die Erhebung der BSAP, die von oberflächlichen EB-Wunden betroffen ist, erfolgte durch das Prüfungspersonal anhand einer auf dem Lund-Browder-Diagramm basierenden Matrix. Das Lund-Browder-Diagramm besteht aus einer Abbildung der Vorder- und Rückseite des Körpers, in die das Prüfungspersonal die oberflächlichen EB-Wunden einzeichnete. Auf Basis dieser Zeichnung wurden sogenannte 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), ermittelt. Basierend auf den regionalen BSAP wird ein Gesamt-BSAP errechnet. Die Bewertungsmatrix beinhaltet altersabhängige Gewichtungsfaktoren für die Regionen Kopf, Oberschenkel und Unterschenkel, um die unterschiedlichen Körperoberflächenanteile dieser Körperregionen in den verschiedenen Altersklassen zu berücksichtigen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die vorliegende Operationalisierung der Gesamtwundbelastung bezieht sich auf den Anteil der von Wunden betroffenen Körperoberfläche. Die BSAP berücksichtigt nicht nur die EB-Zielwunde, sondern ist abhängig von der Anzahl und der Wundgröße aller oberflächlichen Wunden.

Die Patientenrelevanz des Endpunktes ist unklar. Eine Reduktion der betroffenen Körperoberfläche kann je nach Ausmaß patientenrelevant sein, wenn damit ein positiver Effekt für die Betroffenen, z. B. geringeres Infektionsrisiko oder geringerer Juckreiz, verbunden ist. Anhand der vorliegenden Auswertung der prozentualen Veränderung lassen sich dazu jedoch keine direkten Aussagen ableiten.

Validität

Der pU verweist hinsichtlich Validität des Lund-Browder-Diagramms auf die Übersichtsarbeit von Miminis (2007) [14], in der das 1944 entwickelte und in der Literatur als präzise beschriebene Instrument zur Schätzung der von Wunden betroffenen Körperoberfläche vorgestellt wird und Informationen zu den Gütekriterien bereitgestellt werden. Zusammenfassend beschreiben Studien eine ausreichende Übereinstimmung der BSAP gemäß Lund-Browder-Diagramm mit der BSAP gemäß computergestützter Planimetrie (konvergente Validität). Informationen zur Kriteriumsvalidität im Sinne der Übereinstimmung von Lund-Browder-Diagramm-Werten mit anthropometrischen Daten liegen nicht vor. Die Validität der verwendeten Gewichtungsfaktoren ist damit nicht beurteilbar. Hinsichtlich des Gütekriteriums Reliabilität liegen keine den heutigen wissenschaftlichen Maßstäben entsprechenden Studien vor.

Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz und fehlenden Informationen zur Validität wird der Endpunkt nur ergänzend in der Nutzenbewertung abgebildet.

EB-Aktivität anhand des Skin Activity Scores des Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index

Der Endpunkt wird aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Unklarheiten in der Validität nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Skin Activity Score des Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI) wurde ebenfalls vom pU zur Beurteilung der Gesamtwundbelastung des Körpers herangezogen.

Der EBDASI ist ein Scoring-System zur Beurteilung der Krankheitsschwere bei EB. Er setzt sich aus einem Score zur Krankheitsaktivität sowie einem Score zu hervorgerufenen Krankheitschäden und Komplikationen zusammen. Beide Scores sind dabei in die Abschnitte Haut (I), Kopfhaut (II), Schleimhäute (III), Nägel (IV) und andere epithelisierte Oberflächen (V) eingeteilt. Die Beurteilung erfolgt durch den Arzt oder die Ärztin.

Da Birkenrindenextrakt für die Anwendung auf der Haut untersucht wurde, wurde in der Studie EASE ausschließlich der Abschnitt I zur Ermittlung des ‚Skin Activity Score‘ verwendet. Der Schaden-Score wurde nicht erhoben. Der Skin Activity Score erfasst das Vorhandensein von Erosionen, Bläschenbildung und Verkrustungen an 10 verschiedenen Körperregionen (Ohren, Gesicht, Nacken, Brust, Bauch, Rücken, Arme, Hände, Beine, Füße). Die Bewertung erfolgt pro Körperregion anhand folgender Skala

- 0: keine Läsionen vorhanden
- 1: 1–3 Läsionen, keine mit ≥ 2 cm Durchmesser
- 2: 1–3 Läsionen, mind. 1 Läsion mit ≥ 2 cm Durchmesser, keine mit > 6 cm Durchmesser
- 3: > 3 Läsionen, keine mit > 6 cm Durchmesser
- 5: > 3 Läsionen und/oder mind. 1 Läsion ≥ 6 cm Durchmesser
- 7: > 3 Läsionen und/oder mind. 1 Läsion ≥ 16 cm Durchmesser
- 8: fast die gesamte Fläche betroffen
- 10: gesamte Fläche betroffen

(Zur Information: Die Skalenwerte 4, 6 und 9 sind nicht besetzt.)

Der Skin Activity Score ergibt sich aus der Summe der Scores der einzelnen Körperregionen (0–100). Höhere Werte drücken eine größere Wundbelastung aus.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Skin Activity Score als weiteres Maß der Gesamtwundbelastung ist abhängig von der Anzahl und Größe der vorhandenen Läsionen. Die Patientenrelevanz wird analog dem BSAP gemäß Lund-Browder als unklar bewertet.

Validität

Für den EBDASI (Gesamtscore) liegen positive Ergebnisse aus 2 Validierungsstudien mit 2 kleinen Stichproben (N = 16 bzw. N = 15) zur Inter- und Intrarater-Reliabilität sowie zur konvergenten und diskriminanten Validität vor [12,16]. Ergebnisse einer weiteren Untersuchung mit 29 Betroffenen deuten auf eine Änderungssensitivität des Instruments hin und unterstützen die konvergente Validität (Korrelationen zu Domänen eines Lebensqualitätsmessinstruments) [11]. Für den Skin Activity Score wurde basierend auf den 2 kleinen Stichproben eine ausreichend hohe Inter- und Intrarater-Reliabilität berichtet [12,16]. Informationen zur Konstruktvalidität und Änderungssensitivität liegen für den Skin Activity Score nicht vor und es ist unklar, ob die Ergebnisse des Gesamtscores auf den Skin Activity Score übertragen werden können.

Limitationen ergeben sich aus dem Aufbau der Ordinalskala. Zum Teil überlappen sich die Ausprägungen (mehr als 3 Läsionen mit 1 Läsion von 6 cm Durchmesser fällt in Kategorie 3 (keine größer als 6 cm Durchmesser) als auch in Kategorie 5 (mindestens 1 Läsion ≥ 6 cm).

Zusammenfassend wird der Skin Activity Score aufgrund von Unklarheiten in der Patientenrelevanz und Validität nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Der Skin Activity Score liefert gegenüber dem BSAP gemäß Lund-Browder-Diagramm keine weitergehenden Informationen.

Wundinfektion

Der Endpunkt Wundinfektion wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Wundinfektionen wurden anhand von UE der Wundinfektion und/oder der Verwendung topischer und/oder systemischer Antibiotika in Verbindung mit einer Wundinfektion erfasst und nach Schweregrad klassifiziert. Die Inzidenz und die maximale Schwere von Wundinfektionen wurden als key secondary endpoints in der Studie EASE erhoben.

Wundinfektion war definiert als

- Vorliegen eines Low Level Term (LLT) gemäß MedDRA, der auf eine Wundinfektion hindeutet, z. B.:
 - Wundinfektion
 - Wundkomplikation
 - Wundgeruch
 - Superinfektion
 - Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*
 - Infektion mit Staphylokokken

oder

- Anwendung eines Antibiotikums (topisch, oral, intravenös oder anderweitig), dessen Indikation auf die Behandlung einer Wundinfektion hindeutet (u. a. mit einer der folgenden Angaben: Wunde, Infektion, Entzündung, Staphylokokken, Pseudokokken, Streptokokken, Bakterien, Antiseptikum, Desinfektion, Reinigung). Vor Datenbanksperre erfolgte eine vollständige medizinische Überprüfung und Erstellung einer finalen Medikamentenliste.

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Es konnten keine Angaben im Studienprotokoll identifiziert werden, dass mikrobiologische Untersuchungen im Falle eines Verdachts auf Wundinfektion in der Studie regelhaft vorgesehen waren. Daher wird davon ausgegangen, dass eine mikrobiologische Bestätigung der Infektion für die Erhebung des Endpunktes nicht notwendig war.

Patientenrelevanz und Validität

Wundinfektion wird als ein patientenrelevanter Endpunkt bewertet. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte im Rahmen der Sicherheitsbewertung und wird als valide eingeschätzt.

Häufigkeit des Wundauflagenwechsels

Der Endpunkt wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Häufigkeit des Wundauflagenwechsels wurde für EB-Zielwunden im elektronischen Case Report Form erfasst. Gemäß Studienprotokoll sollten die Patientinnen und Patienten mindestens alle 4 Tage die Wundauflage wechseln.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der pU argumentiert, dass aus einer Reduktion der Häufigkeit des Wundauflagenwechsels ein verringerter prozeduraler Schmerz resultiere, welcher durch den Prozess des Entfernens und Erneuerns von Wundauflagen und der Reinigung offener Wunden hervorgerufen wird. Daneben könne auch die für den Wundauflagenwechsel benötigte Zeit vermindert werden. Zudem sinke das Risiko einer Retraumatisierung der gerade gebildeten und noch fragilen Epithelschicht. Insgesamt würden sich seltenere Wundauflagenwechsel nach Ansicht des pU positiv auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten auswirken.

Die Häufigkeit des Wundauflagenwechsels stellt keinen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV dar. Eine Validierung als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt (z. B. Lebensqualität oder Schmerzen) liegt nicht vor. Die Erfassung von Schmerzreduktion erfolgte zudem in der Studie EASE direkt anhand patientenberichteter Instrumente (siehe Endpunkt Schmerz).

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunktes nicht beurteilt.

Juckreiz

Der Endpunkt Juckreiz in der Operationalisierung der Itch Man Scale für Studienteilnehmende im Alter von 4–13 Jahren sowie der Leuven Itch Scale für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Itch Man Scale

Operationalisierung

Beschreibung

In der Patientenpopulation der Altersklasse 4–13 Jahre wurde der Juckreiz mittels der Itch Man Scale erhoben.

Anhand der Itch Man Scale beantworten die Patientinnen und Patienten eine Frage zur Juckreizintensität und der damit verbundenen Beeinträchtigung von Aktivitäten auf einer 5-Punkt-Likert-Skala. Die Kategorien sind auf der Skala sowohl verbal beschrieben als auch grafisch in Form von Strichmännchen/Smileys dargestellt. Über Mimik des Strichmännchens und die Größe der mit roten Punkten bedeckten Fläche wird die Intensität des Juckreizes in der Grafik abgebildet [15]. 0 Punkte bedeuten ein angenehmes Gefühl ohne Juckreiz und 4 Punkte ein sehr starkes Jucken der Haut, sodass die Person sich nicht mehr konzentrieren kann.

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Es ist unklar, ob das Instrument in der Studie Interviewer-gestützt angewendet wurde. Da keine anderen Informationen vorliegen, wird davon ausgegangen, dass die Daten in Form einer Selbsteinschätzung erhoben und nicht die Eltern befragt wurden.

Patientenrelevanz

Juckreiz ist ein patientenrelevanter Endpunkt.

Validität

Es liegen 2 Validierungsstudien mit pädiatrischen Verbrennungsüberlebenden vor, in denen eine moderate bis hohe konvergente Validität [6,15] festgestellt wurde. In einer der Studien wurde das Instrument Interviewer-gestützt eingesetzt [15]. In dieser Studie wurde eine hohe Korrelation zwischen 2 aufeinanderfolgenden Erhebungen, die von 2 verschiedenen Interviewern durchgeführt wurden, gezeigt. Obwohl keine Validierungsstudien in der

Indikation Epidermolysis bullosa vorliegen, kann aufgrund der ähnlichen Symptomatik davon ausgegangen werden, dass die Erkenntnisse aus den Validierungsstudien übertragbar sind. Ergebnisse zu weiteren psychometrischen Eigenschaften wie z. B. der Änderungssensitivität konnten nicht identifiziert werden.

Es wird angemerkt, dass die Itch Man Scale in beiden Validierungsstudien bei Kindern < 6 Jahren von den Eltern beantwortet wurde und Validierungsergebnisse für die Selbsteinschätzung bei 4- und 5-jährigen Kindern, wie sie vermutlich in der Studie eingesetzt wurde, nicht vorliegen.

Trotz dieser Einschränkungen wird die Itch Man Scale als Instrument zur Erfassung von Juckreiz bei Kindern zwischen 4 und 13 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) herangezogen.

Leuven Itch Scale

Operationalisierung

Beschreibung

In der Patientenpopulation der Altersklasse ≥ 14 Jahre wurde der Juckreiz anhand der Leuven Itch Scale erhoben.

Mit der Leuven Itch Scale schätzen die Patientinnen und Patienten den Juckreiz hinsichtlich der 6 Domänen Häufigkeit, Dauer, Stärke, Symptombelastung, Symptomkonsequenzen und Symptomlokalisierung bezogen auf den letzten Monat ein. Studienteilnehmende, die keinen Juckreiz im vorangegangenen Monat berichteten, beantworteten die Fragen zu den Domänen Dauer, Stärke, Symptomkonsequenzen, Symptombelastung und Symptomlokalisierung nicht.

Die Domänen Stärke und Symptombelastung werden auf einer kontinuierlichen visuellen Analogskala (0–100) beantwortet. Die Scores für die anderen 4 Domänen (Häufigkeit, Dauer, Symptomkonsequenzen, Symptomlokalisierung) basieren auf ordinalen Skalen, welche auf eine Skala von 0–100 transformiert werden. Kleinere Werte repräsentierten eine geringere Ausprägung des Juckreizes. Die Auswertung basiert auf den Domänenscores.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Juckreiz ist ein patientenrelevanter Endpunkt.

Validität

Die Entwicklung der Leuven Itch Scale erfolgte basierend auf einem Literaturreview und unter Einbeziehung von Betroffenen und klinischem Fachpersonal [10]. Die Ergebnisse der Untersuchungen bei 150 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit atopischer Dermatitis, chronischer Urtikaria oder Verbrennungswunden weisen auf eine ausreichend gute Validität des Instrumentes in der untersuchten Population hin [10]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird von einer Übertragbarkeit auf das vorliegende AWG einschließlich der Altersklasse 14 bis < 18 Jahre ausgegangen.

Zusammenfassend wird die Leuven Itch Scale als geeignetes Instrument zur Erfassung von Juckreiz bei Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren im vorliegenden AWG bewertet.

Schmerzen

Der Endpunkt Schmerzen basierend auf den Messinstrumenten FLACC für Studienteilnehmende im Alter von < 4 Jahren und Wong-Baker FACES Pain Rating Scale für Studienteilnehmende im Alter von ≥ 4 Jahren wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

FLACC

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie EASE wurde bei Studienteilnehmenden im Alter von < 4 Jahren der Hintergrundschmerz und der prozedurale Schmerz anhand der Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC) Pain Rating Scale erhoben.

Das Prüfpersonal beurteilte das Schmerzverhalten der Patientinnen und Patienten vor dem Wundverbandswechsel zur Erfassung des Hintergrundschmerzes sowie nach dem Wundverbandswechsel zur Erfassung des prozeduralen Schmerzes während des Verbandswechsels.

Anhand der FLACC-Skala wurden die 5 Kategorien Gesichtsausdruck, Beinbewegung, Aktivität, Weinen und Tröstbarkeit auf einer Ordinalskala von 0–2 bewertet. Für jede Kategorie liegt eine Beschreibung für die Ausprägungen 0–2 vor. Es wird ein Gesamt-Score (Spanne: 0–10) ermittelt, wobei eine höhere Punktzahl einen größeren Schmerz repräsentiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt Schmerz (Hintergrundschmerz und prozeduraler Schmerz) wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Validität

Ergebnisse aus Validierungsstudien [7,13,19] unterstützen die interne Konsistenz, Konstruktvalidität und Interrater-Reliabilität der FLACC-Skala bei kleinen Kindern und Personen, welche nicht in der Lage sind, das Auftreten und das Ausmaß von Schmerzen zu verbalisieren. Das Instrument zeigte sich sensitiv, eine Veränderung im Schmerzverhalten nach Analgetika-Gabe zu erfassen.

Zusammenfassend wird die FLACC-Skala als geeignetes Instrument bewertet, um das Schmerzverhalten in der vorliegenden Indikation bei Kindern > 4 Jahren zu erheben.

Wong-Baker FACES Pain Rating Scale

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie EASE wurde bei Studienteilnehmenden im Alter ≥ 4 Jahren der Hintergrundschmerz und prozedurale Schmerz anhand der Wong-Baker FACES Pain Rating Scale erhoben.

Die Skala ist eine 6 Ausprägungen umfassende Ordinalskala. Sie zeigt eine Reihe von 6 Gesichtern kombiniert mit einer Zahl und einer verbalen Beschreibung (Skala 0–10: 0 = „Kein Schmerz“; 2 = „Schmerzt ein wenig“; 4 = „Schmerzt ein wenig mehr“; 6 = „Schmerzt noch mehr“; 8 = „Schmerzt sehr“; 10 = „Schlimmster Schmerz“). Anhand der Gesichter und der schriftlichen Beschreibungen wählen die Studienteilnehmenden den Zustand aus, welcher ihr Schmerzempfinden am besten beschreibt. Zur Erfassung des Hintergrundschmerzes wurde das Schmerzverhalten vor dem Wundverbandswechsel und zur Erfassung des prozeduralen Schmerzes nach dem Wundverbandswechsel erhoben.

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Es ist unklar, ob das Instrument in der Studie bei jüngeren Studienteilnehmenden Interviewer-gestützt angewendet wurde. Da keine anderen Informationen vorliegen, wird davon ausgegangen, dass die Daten in Form einer Selbsteinschätzung erhoben wurden und nicht die Eltern befragt wurden.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt Schmerz (Hintergrundschmerz und prozeduraler Schmerz) wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Validität

Der pU verweist hinsichtlich Validität der Wong-Baker FACES Pain Rating Scale auf 2 Publikationen [9,20], welche auch in der systematischen Übersichtsarbeit von Birnie et al. (2019) eingeschlossen wurden, in der die Gütekriterien verschiedener Messinstrumente (u. a. Wong-Baker FACES Pain Rating Scale) zur Schmerzerfassung bei Kindern und Jugendlichen bewertet wurden [5]. In dieser Übersichtsarbeit wurden insgesamt 16 Studien zur Wong-Baker FACES Pain Rating Scale eingeschlossen, wobei deren methodische Qualität häufig als gering bewertet wurde. Zusammenfassend liegen keine Daten zur Bewertung der Inhaltsvalidität vor und die identifizierten Informationen waren unzureichend, um die Reliabilität des Instrumentes zu beurteilen. Es liegen sowohl Studien (n = 8) vor, in denen die Ergebnisse der Hypothesentestung die Konstruktvalidität bestätigen konnten, als auch Studien (n = 4), in denen das nicht der Fall war. Hinsichtlich Kriteriumsvalidität zeigten 11 Studien eine ausreichende Korrelation von $\geq 0,70$ zu Instrumenten, die als Goldstandard definiert wurden, allerdings berichteten 6 Studien schlechtere Korrelationen. 3 Studien unterstützen die Änderungssensitivität des Instrumentes. Im Fazit geben die Autoren eine schwache Empfehlung für den Einsatz des Instrumentes in der Altersklasse ≥ 6 Jahre ab, während sie sich für jüngere Patientinnen und Patienten gegen den Einsatz des Instrumentes zur Erfassung des Akutschmerzes aussprechen.

Limitationen des Instrumentes werden auch von anderen Autoren in der Literatur diskutiert. Als eine wesentliche Problematik der Skala wird die Verbindung von Emotion und Schmerzintensität in den Gesichtsausdrücken gesehen [17]. Die Verwendung von lächelnden Gesichtsausdrücken für die Ausprägungen „kein Schmerz“ und „Schmerzt ein wenig“ sowie die Verwendung von Gesichtern mit schmerzhaften Ausdrücken nur in den höheren Kategorien (Ausprägung 6, 8 und 10) kann zu höheren Werten auf der Wong-Baker FACES Pain Rating Scale im Vergleich zu anderen Skalen führen. Aufgrund der verwendeten Gesichtsausdrücke wird vor allem für jüngere Kinder, die die zugrunde liegende Dimension der Skala von keinem Schmerz bis zu starkem Schmerz noch nicht verstehen, die Skala als nicht optimal eingeschätzt [17].

Genauere Angaben zur Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einem Alter von 4 oder 5 Jahren in der Studie EASE liegen nicht vor. Vor dem Hintergrund, dass die Altersklasse 4 bis < 6 Jahre vermutlich nur einen geringen Teil der Studienpopulation der Studie EASE abbildet, wird die Wong-Baker FACES Pain Rating Scale trotz der Limitationen in der Validität in der Nutzenbewertung für die Altersklasse ≥ 4 Jahre herangezogen.

Schlafbeeinträchtigung

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie EASE wurde bei Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren die Schlafbeeinträchtigung durch Wunden anhand einer Frage erhoben. Die Studienteilnehmenden wurden vor dem Wechsel der Wundauflage gefragt, ob die Wunden ihren Schlaf innerhalb der letzten 7 Tage beeinträchtigten. Die Einschätzung erfolgte auf Basis einer 11-Punkte-Likert-Skala (0 = überhaupt nicht bis 10 = sehr). Kleinere Werte repräsentierten einen besseren Schlaf in den letzten 7 Tagen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Schlafbeeinträchtigungen bzw. -störungen sind patientenrelevant.

Validität

Basierend auf der Augenscheinvalidität wird das Instrument als geeignet angesehen, um Effekte auf die Schlafbeeinträchtigung zu erfassen.

Patientenzufriedenheit

Der Endpunkt Patientenzufriedenheit wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Patientenzufriedenheit wurde in der Studie EASE mittels des Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) Version 9 bei Studienteilnehmenden im Alter von ≥ 14 Jahren erhoben.

Der TSQM ist ein Instrument, mit dem anhand von 9 Fragen die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Behandlung hinsichtlich Behandlungseffekt, Symptomlinderung, Dauer bis zur Wirkung, Nebenwirkungen, Anwendbarkeit und Praktikabilität erfasst wird.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Der TSQM ist ein generisches Instrument zur Erfassung der Therapiezufriedenheit, wobei die 4 Domänen Nebenwirkungen, Effektivität, Anwenderfreundlichkeit und Gesamtzufriedenheit erhoben werden. Insgesamt gilt jedoch die Therapiezufriedenheit im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nicht als ein bewertungsrelevanter Endpunkt in der frühen Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V.

2.3.3 Lebensqualität

Fehltage von Schule oder Arbeit

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Fehltage in der Schule oder auf 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. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Alter von < 14 Jahren erfolgte die Beantwortung durch die Eltern.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Fehltage in der Schule oder auf Arbeit werden nicht als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV angesehen. Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunktes nicht beurteilt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Ereignis, einschließlich eines klinisch bedeutsamen anormalen Laborbefunds, Symptoms oder einer Krankheit, welche zeitlich mit der Anwendung eines Studienmedikaments im Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Studienmedikament besteht oder nicht. Verschlechterungen des Wundstatus, die Vergrößerung der Wundfläche, Wundinfektion und die Wiederöffnung der Wunde sollten als UE erfasst werden. Alle Ereignisse, die ab der Verabreichung der Studienmedikation bis 4 Wochen nach der letzten Dosis auftraten, wurden als UE erfasst und ausgewertet (treatment emergent adverse events).

Die UE wurden gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Klassifikation nach Schweregrad erfolgte gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden als Ereignisse definiert, die

- tödlich oder lebensbedrohlich sind,
- eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machen,
- zu einer anhaltenden oder bedeutsamen Behinderung oder Unfähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuüben, führen
- einer kongenitalen Anomalie bzw. einem Geburtsfehler entsprechen oder
- Interventionen bedürfen, um die oben genannten Ereignisse zu verhindern.

SUE, die mit der Grunderkrankung in Verbindung standen, wurden nicht als SUE gewertet.

UE von besonderem Interesse waren nicht prädefiniert. Für den Studienbericht wurden folgende UE von Interesse post hoc ausgewertet und mit Modul 4 des Dossiers vorgelegt:

- Hypersensibilität (Hypersensitivity [Standardized MedDRA Query, SMQ])
- Maligne Tumore der Haut (Skin Malignant Tumors [SMQ])
- Blutungsbegriffe (Hemorrhage Terms [SMQ])
- Anämie

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet und die Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE mit Ausnahme der SUE auch Ereignisse der Grunderkrankung abbilden. Die nicht-präspezifizierten UE von besonderem Interesse werden nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie EASE

| Studienvisite Endpunkt | Baseline | Tag 7 | Tag 14 | Tag 30 | Tag 45 | Tag 60 | Tag 90 |
|--|--|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Todesfälle | Kontinuierlich | | | | | | |
| Wundverschluss der Zielwunde gemäß klinischer Beurteilung | | | x ¹⁾ |
| Wundgrößenveränderung gemäß Bewertung anhand von Fotografien ²⁾ | x | x | x | x | x | x | x |
| BSAP gemäß Lund-Browder-Diagramm ²⁾ | x | | | x | | x | x |
| Wundinfektion | Kontinuierlich | | | | | | |
| Juckreiz Itch Man Scale Leuven Itch Scale | x | x | | x | | x | x |
| Schmerz FLACC Wong-Baker FACES Pain Rating Scale | x | x | x | x | x | x | x |
| Schlafbeeinträchtigung | x | x | | x | | x | x |
| Unerwünschte Ereignisse | Kontinuierlich (bis 4 Wochen nach der letzten Anwendung) | | | | | | |

¹⁾ Die Erhebung zur Bestätigung des vollständigen Verschlusses der EB-Zielwunde erfolgte im Rahmen einer Confirmation of Complete Closure-Visite 7 Tage nach dem Erstbefund des Wundverschlusses.

²⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: BSAP: Body Surface Area Percentage; EB: Epidermolysis bullosa; FLACC: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability.

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

Für den Studienbericht wurden folgende Analysepopulationen definiert und für die Auswertungen herangezogen:

- Safety Analysis Set: umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mindestens einmal mit dem Studienmedikament behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten werden gemäß der erhaltenen Behandlung ausgewertet.
- Full Analysis Set (FAS): umfasst alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens einmal mit der Studienbehandlung behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten werden gemäß der randomisierten Behandlung analysiert.

Anmerkung: Da alle randomisierten Studienteilnehmenden mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten haben, entspricht das FAS einer Intention-to-treat-Population und sind FAS und Safety Analysis Set identisch.

Bis zur Protokollversion 4.0 vom 20. April 2018 konnten auch Personen mit EB simplex in die Studie eingeschlossen werden. Bis dahin wurde insgesamt nur jeweils 1 Person mit EB simplex in jeden Behandlungsarm randomisiert, d. h. nur 2 Personen der Studienpopulation entsprechen nicht dem AWG.

Alle im Modul 4 des Dossiers präsentierten Analysen beziehen sich gemäß AWG auf die Population der Patientinnen und Patienten mit dystropher und junktionaler EB. Die 2 Personen mit EB simplex wurden von den Analysen für das Modul 4 ausgeschlossen.

Datenschnitte

Die OLP der Studie EASE ist noch nicht abgeschlossen. Es liegen der Datenschnitt vom 11. Juni 2020 mit den Auswertungen der vergleichenden Daten aus der 90-tägigen DBP und der Datenschnitt vom 11. Dezember 2020 mit den unkontrollierten Daten zu 6 Monaten der OLP vor. Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt von 11. Juni 2020 für die DBP herangezogen.

Analysen zu den in der Nutzenbewertung berücksichtigten bzw. ergänzend dargestellten Endpunkten

Präspezifizierung der Analysen

- Wundverschluss und Wundinfektion:
 - binäre Auswertung mit stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test
 - Ereigniszeitanalyse für Wundverschluss mit adjustiertem Cox-Regressionsmodell
- Prozentuale Veränderung der Zielwundengröße, BSAP gemäß Lund-Browder-Diagramm und Schlafbeeinträchtigung: stratifizierte Analyse mittels ANCOVA (Analysis of Covariance)
- Juckreiz (Itch Man Scale und Leuven Itch Scale) und Schmerz (FLACC und Wong-Baker FACES Pain Scale): stratifizierte Analyse mittels Wilcoxon-Rangsummentest unter Verwendung der Van-Elteren-Erweiterung
- Unerwünschte Ereignisse: deskriptive Auswertung

Für die finale Analyse des primären Endpunktes (Erster vollständiger Verschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen gemäß klinischer Beurteilung) wurde aufgrund einer Interimsanalyse, die zur Erhöhung der Fallzahl führte, die Teststatistik des CMH-Tests mit Hilfe der Cui-Hung-Wang-Methode gewichtet. In der Nutzenbewertung werden die ungewichteten p-Werte dargestellt, da sie konform mit dem Schätzer und dem Konfidenzintervall für das relative Risiko sind. Die Entscheidung, ob der Therapieeffekt signifikant ist oder nicht, bleibt davon unberührt.

Umgang mit fehlenden Werten

Für die primäre Analyse zum Wundverschluss wurden fehlende Werte als Nonresponse ersetzt. Das stellt im vorliegenden Fall nicht unbedingt ein konservatives Vorgehen dar, da weniger Personen im Interventionsarm (8 %) im Vergleich zum Kontrollarm (13 %) die DBP frühzeitig abgebrochen haben. Wie viele Personen fehlende Werte für die primäre Analyse (bis Tag 45) aufwiesen, konnte nicht eindeutig nachvollzogen werden.

Anhand von prädefinierten Sensitivitätsanalysen wurde die Robustheit der Schätzung des primären Endpunktes u. a. mit einer Tipping-Point-Analyse geprüft. Für die Tipping-Point-

Analyse wurden fehlende Werte zunächst unter Annahme eines zufälligen Fehlens mit multipler Imputation ersetzt. Für den primären Endpunkt wurden anschließend fehlende Werte sukzessiv, getrennt für die jeweiligen Gruppen, als Responder (Kontrollgruppe) bzw. Non-Responder (Interventionsgruppe) ersetzt. Es werden in jedem Schritt verschiedene Szenarien berechnet. Diese beziehen sich darauf, dass jeweils unterschiedliche Personen (mit unterschiedlichen Ausprägungen in den Baseline-Charakteristika) als Responder bzw. Non-Responder gewertet werden können und sich dadurch in jedem Schritt verschiedene p-Werte ergeben. Diese Sensitivitätsanalyse wird für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Eine weitere Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt mit Worst-Case-Imputation, bei der fehlende Werte in der Interventionsgruppe als Non-Response und fehlende Werte in der Kontrollgruppe als Response gewertet wurden, stellt einen sehr konservativen Ansatz dar und wird daher nicht berücksichtigt.

Analysen im Modul 4 des Dossiers

Die mit dem Modul 4 des Dossiers vorgelegten Analysen beziehen sich auf die Studienpopulation abzüglich der Personen mit EB simplex. Die Endpunkte Wundverschluss, Wundinfektion und UE wurden als dichotome Variablen mit einem stratifizierten CMH-Test ausgewertet und relative Risiken geschätzt. Alle anderen nutzenbewertungsrelevanten oder ergänzend dargestellten Endpunkte wurden kontinuierlich skaliert mittels einer stratifizierten ANCOVA ausgewertet (Veränderung der Zielwundengröße, BSAP gemäß Lund-Browder-Diagramm, Messinstrumente zu Schlafbeeinträchtigung, Juckreiz und Schmerz).

Sensitivitätsanalysen oder supportive Analysen liegen für die Analysen im Modul 4 nicht vor.

Subgruppenanalysen

Auf eine Darstellung von Subgruppenanalysen wurde im Modul 4 des Dossiers verzichtet. Für die Subgruppenanalysen gemäß SAP liegen keine Interaktionstests zu den Subgruppenfaktoren vor.

Einschätzung zu den statistischen Analysen

Vor dem Hintergrund, dass nur jeweils 1 Person mit EB simplex in jeden Behandlungsarm randomisiert wurde, ist der Anteil der nicht dem AWG entsprechenden Patientinnen und Patienten in der Gesamtstudienpopulation der Studie EASE vernachlässigbar. Die randomisierte Gesamtpopulationen gemäß Studienbericht wird daher für die Nutzenbewertung als geeignet betrachtet.

Auch wenn die Analysepopulation im Modul 4 des Dossiers entsprechend dem AWG als plausibel bewertet wird, wird in der Nutzenbewertung hinsichtlich der Wirksamkeitsdaten auf die gesamte Studienpopulation fokussiert. Dies begründet sich darin, dass nutzenbewertungsrelevante Sensitivitätsanalysen zum Wundverschluss nur für die Analysen in der Gesamtstudienpopulation des Studienberichts vorliegen, nicht aber für die mit Modul 4 vorgelegten Analysen. Zudem ist fraglich, ob die in Modul 4 präsentierten Ergebnisse in jedem Fall auf adäquaten Auswertestrategien beruhen (siehe unten). Für UE wird auf die Analysen in der Population gemäß AWG aus dem Modul 4 des Dossiers zurückgegriffen, da für die Gesamtstudienpopulation im Studienbericht die UE nur deskriptiv ausgewertet wurden.

Hinsichtlich der ordinalskalierten Variablen werden die im Studienbericht vorgelegten nicht-parametrischen Auswertungen als adäquat betrachtet. Es handelt sich dabei um die prä-spezifizierten Auswertungen. Die nicht-parametrischen Auswertungen sind gerade bei Skalen mit wenigen Ausprägungen (FLACC, Wong-Baker FACES Pain Scale, Itch Man Scale) angezeigt.

Es liegen keine Begründungen vor, warum für die Analysen im Modul 4 auf parametrische Methoden gewechselt wurde. So ist unklar, ob davon ausgegangen werden kann, dass entsprechende Annahmen erfüllt sind. Die Unterschiede zwischen den Auswertungen mittels Wilcoxon-Rangsummentest im Vergleich zu ANCOVA gemessen am p-Wert zeigen, dass Ergebnisse zum Teil nicht konsistent sind und eines der Modelle eher nicht robust zu sein scheint. Für die Instrumente FLACC, Wong-Baker FACES Pain Scale und Itch Man Scale werden die parametrischen Auswertungen mittels ANCOVA nicht herangezogen.

Für die Leuven Itch Scale wird die ANCOVA als geeignet bewertet. Daher wird zusätzlich zur prädefinierten Auswertung anhand des Wilcoxon-Rangsummentests diese Analyse (in der Studienpopulation ohne Personen mit EB simplex) ergänzend im Anhang abgebildet.

Die Auswertungen der dichotomen Variablen mittels CMH-Tests und der kontinuierlich skalierten Variablen mittels ANCOVA werden als geeignete Analysen für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der DBP der Studie EASE

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung Patientin/Patient | Verblindung Behandlungsperson | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential auf Studienebene |
|-------------|---|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---|--|---------------------------------------|
| Studie EASE | ja | ja | ja | ja | nein | nein | niedrig |

Abkürzungen: DBP: doppelblinde Periode

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird nachfolgend dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie EASE

| Endpunkt | Verblindung adäquat | ITT adäquat | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential |
|---|---------------------|----------------------|---|--|----------------------|
| Todesfälle | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Wundverschluss der Zielwunde | ja | nein ^{1,2)} | nein | nein | hoch |
| Prozentuale Veränderung der Zielwundengröße | ja | nein ^{1,3)} | nein | nein | hoch |

| Endpunkt | Verblindung adäquat | ITT adäquat | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential |
|---|---------------------|----------------------|---|--|----------------------|
| BSAP gemäß Lund-Browder-Diagramm | ja | nein ^{1,4)} | nein | nein | hoch |
| Wundinfektion | ja | ja | nein | nein | niedrig |
| Juckreiz: Itch Man Scale | ja | nein ^{1,5)} | nein | nein | hoch |
| Juckreiz: Leuven Itch Scale | ja | nein ^{1,6)} | nein | nein | hoch |
| Schmerz: FLACC | ja | nein ^{1,7)} | nein | nein | hoch |
| Schmerz: Wong-Baker FACES Pain Rating Scale | ja | nein ^{1,8)} | nein | nein | hoch |
| Schlafbeeinträchtigung | ja | nein ^{1,9)} | nein | nein | hoch |
| Unerwünschte Ereignisse | ja | ja | nein | nein | niedrig |

¹⁾ Auswertung nach ITT-Prinzip

²⁾ Der Anteil an fehlenden Daten in der Auswertung ist nicht eindeutig nachvollziehbar. Gründe für fehlende Werte liegen nicht vor. Fehlende Werte wurden in der primären Analyse als Nonresponse gewertet. Sensitivitätsanalysen basierend auf multipler Imputation zur Untersuchung des Einflusses fehlender Werte ergaben, dass durch Änderung in den Annahmen von missing-at-random zu missing-not-at-random die statistische Signifikanz des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen nicht mehr erreicht wurde (siehe Tipping-Point-Analyse zum primären Endpunkt). Aufgrund fehlender Informationen ist nicht abschließend beurteilbar, ob die fehlenden Daten ausschließlich zu einer Unsicherheit in der Effektschätzung oder zu einer systematischen Verzerrung führen.

³⁾ Hoher Anteil an fehlenden Werten in der Auswertung (Tag 60: 23 % bzw. 19 % in den Gruppen). Gründe für fehlende Werte liegen nicht vor.

⁴⁾ Hoher Anteil an fehlenden Werten in der Auswertung (Tag 90: 21 % bzw. 25 % in den Gruppen). Gründe für fehlende Werte liegen nicht vor.

⁵⁾ Hoher Anteil an fehlenden Werten in der Auswertung (Tag 90: 22 % bzw. 23 % in den Gruppen). Gründe für fehlende Werte liegen nicht vor.

⁶⁾ Hoher Anteil an fehlenden Werten in der Auswertung (Tag 60: 23–29 % [je nach Subskala] bzw. 23 % in den Gruppen). Gründe für fehlende Werte liegen nicht vor.

⁷⁾ Anteil an fehlenden Werten in der Kontrollgruppe an Tag 60 bei 2 von 10 Personen. Gründe für fehlende Werte liegen nicht vor.

⁸⁾ Hoher Anteil an fehlenden Werten in der Auswertung (Tag 90: 22 % bzw. 24 % für Hintergrundschmerz und 25 % in beiden Gruppen für prozeduralen Schmerz). Gründe für fehlende Werte liegen nicht vor.

⁹⁾ Hoher Anteil an fehlenden Werten in der Auswertung (Tag 90: 23 % in beiden Gruppen). Gründe für fehlende Werte liegen nicht vor

Abkürzungen: BSAP: Body Surface Area Percentage; FLACC: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Pain Rating Score; ITT: Intention-to-treat

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie EASE

| Studie EASE | Birkenrinden- extrakt | Kontrolle |
|--|--------------------------|-------------|
| Randomisiert, n | 109 | 114 |
| Behandlung in der DBP erhalten, n (%) | 109 (100) | 114 (100) |
| DBP beendet, n (%) | 100 (91,7) | 99 (86,8) |
| DBP abgebrochen, n (%) | 9 (8,3) | 15 (13,2) |
| Abbruchgrund in der DBP, n (%) | | |
| UE | 3 (2,8) | 2 (1,8) |
| Entscheidung des ärztlichen Prüfungspersonals | 1 (0,9) | 2 (1,8) |
| Andere | 3 (2,8) | 3 (2,6) |
| Schwangerschaft | 0 | 1 (0,9) |
| Verwendung nichterlaubter Begleitmedikation | 0 | 1 (0,9) |
| Entzug der Einverständniserklärung | 2 (1,8) | 4 (3,5) |
| Verschlechterung der EB-Zielwunde | 0 | 2 (1,8) |
| Behandlungsdauer in der DBP in Tagen | | |
| Mittelwert (SD) | 89,0 (18,3) | 86,8 (23,6) |
| Median (min; max) ¹⁾ | 91,0 (2; 140) | 91 (2; 161) |
| Mediane Beobachtungsdauer (min; max) | k. A. | k. A. |
| <i>Open-Label-Extensionsperiode</i> | | |
| Übergang in die OLP, n (%) | 100 (91,7) | 105 (92,1) |
| Behandlung (Birkenrindenextraktgel) in der OLP erhalten, n (%) | 100 (91,7) | 105 (92,1) |
| OLP beendet, n (%) | 17 (15,6) | 21 (18,4) |
| OLP abgebrochen, n (%) | 27 (24,8) | 29 (25,4) |
| Weiterhin unter Behandlung/Beobachtung in der OLP, n (%) | 56 (51,4) | 55 (48,2) |

¹⁾ Eine Behandlungsdauer von mehr als 90 Tagen wurde durch eine verlängerte Behandlung aufgrund verspäteter Visiten oder anderer externer Faktoren verursacht.

Abkürzungen: EB: Epidermolysis bullosa; DBP: doppelblinde Periode; k. A.: keine Angabe; OLP: Open-Label-Extensionsperiode; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschte Ereignisse

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie EASE

| Studie EASE | Birkenrinden- extrakt N = 109 | Kontrolle N = 114 |
|----------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| <i>Alter (Jahre)</i> | | |
| Mittelwert (SD) | 16,8 (13,9) | 16,5 (14,6) |
| Median (min; max) | 13,0 (1; 71) | 12 (0; 81) |
| <i>Altersgruppe, n (%)</i> | | |
| 0 bis < 4 Jahre | 7 (6,4) | 10 (8,8) |
| 4 bis < 12 Jahre | 42 (38,5) | 43 (37,7) |
| 12 bis < 18 Jahre | 25 (22,9) | 29 (25,4) |
| ≥ 18 Jahre | 35 (32,1) | 32 (28,1) |
| <i>Geschlecht, n (%)</i> | | |
| Männlich | 68 (62,4) | 66 (57,9) |
| Weiblich | 41 (37,6) | 48 (42,1) |

| Studie EASE | Birkenrinden- extrakt N = 109 | Kontrolle N = 114 |
|--|--|------------------------------|
| <i>BMI [kg/m²]</i> | | |
| Mittelwert (SD) | 16,1 (5,0) | 16,3 (5,0) |
| Median (min; max) | 14,6 (10,2; 43,0) | 14,6 (9,3; 33,0) |
| <i>BMI-Kategorie, n (%)</i> | | |
| Untergewicht | 56 (51,4) | 59 (51,8) |
| Normalgewicht | 45 (41,3) | 41 (36,0) |
| Übergewicht | 5 (4,6) | 6 (5,3) |
| Adipositas | 3 (2,8) | 8 (7,0) |
| <i>Geografische Region, n (%)</i> | | |
| Europa | 48 (44,0) | 55 (48,2) |
| Südamerika | 33 (30,3) | 35 (30,7) |
| USA | 7 (6,4) | 7 (6,1) |
| Rest der Welt | 21 (19,3) | 17 (14,9) |
| <i>EB-Subtyp, n (%)</i> | | |
| <i>Rezessive DEB</i> | | |
| Gesamt | 91 (83,5) | 84 (73,7) |
| Generalisierte schwere RDEB | 62 (56,9) | 62 (54,4) |
| Generalisierte intermediäre RDEB | 23 (21,1) | 16 (14,0) |
| Lokalisierte RDEB | 3 (2,8) | 4 (3,5) |
| Andere RDEB | 3 (2,8) | 2 (1,8) |
| <i>Dominante DEB</i> | 6 (5,5) | 14 (12,3) |
| <i>JEB</i> | | |
| Gesamt | 11 (10,1) | 15 (13,2) |
| Generalisierte schwere JEB | 0 | 2 (1,8) |
| Generalisierte intermediäre JEB | 8 (7,3) | 9 (7,9) |
| Lokalisierte JEB | 1 (0,9) | 0 |
| Andere JEB | 2 (1,8) | 4 (3,5) |
| <i>EB simplex</i> | | |
| Lokalisierte EB simplex | 1 (0,9) | 1 (0,9) |
| <i>Kindler</i> | 0 | 0 |
| <i>Diagnosemethode, n (%)</i> | | |
| Nur klinische Diagnose | 25 (22,9) | 24 (21,1) |
| Immunofluoreszenz-Mapping o. Elektronenmikroskopie | 16 (14,7) | 25 (21,9) |
| Genetische Mutation identifiziert | 67 (61,5) | 62 (54,4) |
| Andere | 1 (0,9) | 3 (2,6) |
| <i>Oberflächliche Wunden, n (%)</i> | | |
| Ja | 109 (100) | 113 (99,1) |
| Nein | 0 | 1 (0,9) |
| <i>Zielwundengröße – Kategorie, n (%)</i> | | |
| 10 bis < 20 cm ² | 69 (63,3) | 75 (65,8) |
| 20 bis < 30 cm ² | 23 (21,1) | 24 (21,1) |
| 30 bis 50 cm ² | 17 (15,6) | 15 (13,2) |
| <i>Zielwundengröße [cm²]</i> | | |
| Mittelwert (SD) | 19,0 (8,6) | 19,4 (10,1) |
| Median (min; max) | 16,0 (10,0; 45,6) | 15,5 (10,0; 49,5) |
| <i>Stratifizierungsstrata, n (%)</i> | | |
| DEB, Zielwundengröße 10 bis < 20 cm ² | 62 (56,9) | 66 (57,9) |
| DEB, Zielwundengröße 20 bis < 30 cm ² | 22 (20,2) | 21 (18,4) |

| Studie EASE | Birkenrinden- extrakt N = 109 | Kontrolle N = 114 |
|---|---|-----------------------------|
| DEB, Zielwundengröße 30 bis 50 cm ² | 14 (12,8) | 12 (10,5) |
| JEB/Kindler, Zielwundengröße 10 bis < 20 cm ² | 7 (6,4) | 9 (7,9) |
| JEB/Kindler, Zielwundengröße 20 bis < 30 cm ² | 1 (0,9) | 3 (2,6) |
| JEB/Kindler, Zielwundengröße 30 bis 50 cm ² | 3 (2,8) | 3 (2,6) |
| <i>Anatomische Lokalisation der Zielwunden, n (%)</i> | | |
| Kopf und Hals | 4 (3,7) | 2 (1,8) |
| Schulter | 3 (2,8) | 4 (3,5) |
| Oberarm | 4 (3,7) | 4 (3,5) |
| Ellenbogen | 4 (3,7) | 2 (1,8) |
| Unterarm | 3 (2,8) | 2 (1,8) |
| Hand | 1 (0,9) | 0 |
| Thorax | 6 (5,5) | 6 (5,3) |
| Sternum | 1 (0,9) | 0 |
| Brust | 0 | 2 (1,8) |
| Abdomen | 4 (3,7) | 6 (5,3) |
| Wirbelsäule | 0 | 3 (2,6) |
| Rücken | 12 (11,0) | 8 (7,0) |
| Becken | 7 (6,4) | 5 (4,4) |
| Oberschenkel | 17 (15,6) | 13 (11,4) |
| Knie | 12 (11,0) | 18 (15,8) |
| Unterschenkel | 20 (18,3) | 25 (21,9) |
| Fußgelenk | 5 (4,6) | 6 (5,3) |
| Fuß | 6 (5,5) | 8 (7,0) |
| <i>Alter der Zielwunde (Tage)</i> | | |
| Mittelwert (SD) | 124,3 (327,4) | N = 113 126,4 (460,0) |
| Median (min; max) | 39,0 (21; 2920) | 32,0 (21; 4745) |
| <i>≥ 1 zusätz. Wunde, die die Zielwundenkriterien erfüllte, n (%)</i> | | |
| 1 zusätzliche Wunde | 33 (30,3) | 30 (26,3) |
| 2 zusätzliche Wunden | 25 (22,9) | 17 (14,9) |
| 3 zusätzliche Wunden | 6 (5,5) | 12 (10,5) |
| 4 zusätzliche Wunden | 1 (0,9) | 0 |
| | 1 (0,9) | 1 (0,9) |
| <i>%-Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche gemäß Lund-Browder-Diagramm, n (%)</i> | | |
| < 10 % | 58 (53,2) | 71 (62,3) |
| 10 bis 25 % | 38 (34,9) | 27 (23,7) |
| > 25 % | 13 (11,9) | 15 (13,2) |
| Fehlend | 0 | 1 (0,9) |
| <i>Vorthherapie zu Studienbeginn</i> | k. A. | k. A. |
| <i>Krankheitsdauer</i> | k. A. | k. A. |

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; DEB: dystrophe Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; JEB: junctionale Epidermolysis bullosa; k. A.: keine Angabe; RDEB: rezessive DEB; SD: Standardabweichung.

Tabelle 11: Verwendete Wundauflagen, Studie EASE

| Studie EASE Verwendete Wundauflage | Birkenrinden- extrakt N = 109 | Kontrolle N = 114 |
|---|---|-----------------------------|
| Erlaubter Typ, n (%) | 87 (79,8) | 87 (76,3) |
| Nicht-erlaubter Typ, n (%) | 22 (20,2) | 27 (23,7) |

3.2 Mortalität

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

3.3 Morbidität

3.3.1 Wundverschluss

Die Ergebnisse zum vollständigen Wundverschluss der Zielwunde sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 12: Wundverschluss der EB-Zielwunde; Studie EASE

| Studie EASE ¹⁾ | Birkenrinden- extrakt N = 109 ²⁾ | Kontrolle N = 114 ²⁾ |
|--|---|------------------------------------|
| Erster vollständiger Verschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen gemäß klinischer Beurteilung (primärer Endpunkt) | | |
| Ereignis, n (%) | 45 (41,3) | 33 (28,9) |
| Relatives Risiko für Wundverschluss [95%-KI]; p-Wert ³⁾ | 1,44 [1,01; 2,05]; 0,041 | |
| Supportive Analyse: Erster vollständiger Wundverschluss der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen, der durch eine zweite Beobachtung nach 7 Tagen bestätigt wird | | |
| Ereignis, n (%) | 19 (17,4) | 10 (8,8) |
| Relatives Risiko für Wundverschluss [95%-KI]; p-Wert ³⁾ | 2,03 [0,99; 4,18]; 0,048 | |
| Supportive Analyse: Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen, der sich bis Tag 45 nicht wieder öffnete | | |
| Ereignis, n (%) | 27 (24,8) | 23 (20,2) |
| Relatives Risiko für Wundverschluss [95%-KI]; p-Wert ³⁾ | 1,23 [0,76; 2,01]; 0,400 | |
| Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde gemäß klinischer Beurteilung während der DBP | | |
| Ereignis, n (%) | 55 (50,5) | 50 (43,9) |
| Zensierungen, n (%) Zensierungsgründe | k. A. | k. A. |
| Mediane Zeit bis zum ersten Wundverschluss (Tage) [95%-KI] | 92,0 [50,0; NE] | 94,0 [89,0; NE] |
| Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | 0,86 [0,57; 1,31]; 0,251 | |

¹⁾ Datenschnitt: 11.06.2020

²⁾ FAS-Population.

³⁾ Stratifizierte Analyse. Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach EB-Subtyp und Zielwundengrößenkategorie.

⁴⁾ Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, EB-Subtyp, Zielwundengrößenkategorie, Wundauflagentyp bis Tag 90, Baseline-Hämoglobin, Baseline-Albumin und Alter der Wunde als Kovariaten. p-Wert basiert auf Log-Rank-Test stratifiziert nach EB-Subtyp.

Abkürzungen: DBP: doppelblinde Periode; EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht schätzbar.

Tipping-point-Analyse mit multipler Imputation als Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt

Die Sensitivitätsanalyse mit multipler Imputation für fehlende Werte ohne Anwendung des Tippings erreichte für den primären Endpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p = 0,0411$). Gemäß der Tipping-Point-Analyse ist der primäre Endpunkt, je nach Szenario, bereits beim Ersetzen von 1 Person und spätestens von 3 Personen nicht mehr signifikant. So wurde beispielsweise in einem Szenario durch den Switch der imputierten Daten zu Response von bereits 1 Kontrollperson ein nicht-signifikantes Testergebnis erzielt (p -Wert von 0,0570). Der Behandlungseffekt bleibt jedoch insgesamt stabil.

3.3.2 Wundstatus: Prozentuale Veränderung der Zielwundengröße im Vergleich zu Baseline gemäß unabhängiger Bewertung anhand der Fotodokumentation

Die prozentuale Veränderung in der Zielwundengröße zu Tag 60 ist in Tabelle 13 abgebildet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zu den früheren Messzeitpunkten wurde ebenfalls kein Unterschied beobachtet (Daten nicht dargestellt). Zu Tag 90 war der Anteil der Personen in der Auswertung mit 69 % im Interventionsarm zu gering, sodass die Ergebnisse nicht berücksichtigt wurden.

Tabelle 13: Veränderung der EB-Zielwundengröße; Studie EASE

| Studie EASE¹⁾ Zielwundengröße | Birkenrinden- extrakt N = 109²⁾ | Kontrolle N = 114²⁾ |
|---|---|---|
| Größe der EB-Zielwunde zu Baseline [cm²] | | |
| n (%) ³⁾ MW (SD) | 107 (98,2) 16,7 (17,6) | 111 (97,4) 17,4 (12,2) |
| Prozentuale Veränderung der Zielwundengröße im Vergleich zu Baseline an Tag 60 | | |
| n (%) ³⁾ LS mean (SE) | 84 (77,1) -49,07 (8,70) | 92 (80,7) -40,99 (8,08) |
| LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | -8,09 [-26,61; 10,43]; 0,390 | |

¹⁾ Datenschnitt: 11.06.2020.

²⁾ FAS-Population.

³⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. %-Anteil bezogen auf die randomisierte Studienpopulation.

⁴⁾ Stratifizierte Analyse: ANCOVA mit Behandlungsgruppe und EB-Ausprägung zu Baseline als feste Effekte und Baseline-Wert der Zielwundengröße als Kovariate.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of covariance; EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

3.3.3 Prozentualer Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche gemäß Lund-Browder-Diagramm

Die Ergebnisse zur Veränderung im prozentualen Anteil der von oberflächlichen Wunden betroffenen Körperoberfläche zu Tag 90 sind in Tabelle 14 abgebildet. Zu den früheren Messzeitpunkten zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied (Daten nicht dargestellt).

Tabelle 14: Prozentualer Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche gemäß Lund-Browder-Diagramm; Studie EASE

| Studie EASE ¹⁾ BSAP | Birkenrinden- extrakt N = 109 ²⁾ | Kontrolle N = 114 ²⁾ |
|--|---|------------------------------------|
| BSAP gemäß Lund-Browder-Diagramm zu Baseline | | |
| n (%) ³⁾ MW (SD) | 109 12,06 (9,97) | 113 12,18 (12,22) |
| Veränderung der BSAP im Vergleich zu Baseline an Tag 90 | | |
| n (%) ³⁾ LS mean (SE) | 86 (78,9) -3,41 (0,82) | 85 (74,6) -2,13 (0,79) |
| LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | -1,28 [-2,87; 0,30], 0,111 | |

¹⁾ Datenschnitt: 11.06.2020.

²⁾ FAS-Population.

³⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. %-Anteil bezogen auf die randomisierte Studienpopulation.

⁴⁾ Stratifizierte Analyse: ANCOVA mit Behandlungsgruppe und EB-Ausprägung und Zielwundengröße zu Baseline als feste Effekte und Baseline-Wert als Kovariate.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of covariance; BSAP: Body Surface Area Percentage; EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

3.3.4 Wundinfektion

Tabelle 15: Wundinfektion; Studie EASE

| Studie EASE ¹⁾ | Birkenrinden- extrakt N = 109 ²⁾ | Kontrolle N = 114 ²⁾ |
|--|---|------------------------------------|
| Wundinfektion der Zielwunde ³⁾ | | |
| Ereignis, n (%) | 2 (1,8) | 5 (4,4) |
| durch UE festgestellt | 1 (0,9) | 4 (3,5) |
| anhand von Begleitmedikation festgestellt | 2 (1,8) | 3 (2,6) |
| bakteriologisch bestätigt | 1 (0,9) | 2 (1,8) |
| Relatives Risiko für Wundverschluss [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | 0,44 [0,08; 2,34]; 0,326 | |
| Wundinfektion zusätzlicher Wunden (definiert als Wunden, die den Zielwundenkriterien entsprechen) ⁵⁾ | | |
| Ereignis, n (%) | 2 (1,8) | 1 (0,9) |
| durch UE festgestellt | 2 (1,8) | 0 |
| anhand von Begleitmedikation festgestellt | 1 (0,9) | 1 (0,9) |
| bakteriologisch bestätigt | 1 (0,9) | 0 |

| Studie EASE ¹⁾ | Birkenrinden- extrakt N = 109 ²⁾ | Kontrolle N = 114 ²⁾ |
|---|---|------------------------------------|
| Wundinfektion anderer Wunden (definiert als Wunden, die nicht den Zielwundenkriterien entsprechen)^{6, 7)} | | |
| Ereignis, n (%) | 12 (11,0) | 18 (15,8) |
| durch UE festgestellt | 11 (10,1) | 15 (13,2) |
| anhand von Begleitmedikation festgestellt | 11 (10,1) | 17 (14,9) |
| bakteriologisch bestätigt | 5 (4,6) | 7 (6,1) |

¹⁾ Datenschnitt: 11.06.2020.

²⁾ FAS-Population.

³⁾ Bei 1 Person in der Interventionsgruppe wurde fälschlicherweise eine Wundinfektion als Infektion der Zielwunde gemeldet, obwohl es sich um eine Infektion einer „anderen“ Wunde handelte. Es wurde post hoc mit den korrigierten Ereignisraten (1 [0,9 %] vs. 5 [4,4 %]) eine korrigierte Analyse durchgeführt, wobei ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet wurde (relatives Risiko 0,23 [95%-KI 0,03; 1,97]; $p = 0,142$).

⁴⁾ Stratifizierte Analyse. Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach EB-Subtyp und Zielwundengrößenkategorie.

⁵⁾ Zu Baseline wiesen 33 Personen im Interventionsarm und 30 Personen im Kontrollarm mindestens 1 zusätzliche Wunde auf (Tabelle 10).

⁶⁾ Es liegen keine Angaben vor, wie viele Personen von anderen Wunden betroffen waren.

⁷⁾ Die korrigierte Auswertung (siehe Fußnote 3) ergab eine Inzidenz von 13 (12 %) vs. 18 (16 %) Personen mit Wundinfektionen anderer Wunden.

Abkürzungen: EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschtes Ereignis.

3.3.5 Juckreiz

Itch Man Scale (Patientinnen und Patienten der Altersklasse 4–13 Jahre)

In Tabelle 16 sind die Veränderungen im Juckreiz basierend auf der Itch Man Scale für Studienteilnehmende der Altersklasse 4–13 Jahre zu Tag 90 (Ende der DBP) abgebildet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 16: Juckreiz gemäß Itch Man Scale bei Kindern der Altersklasse 4–13 Jahre; Studie EASE

| Studie EASE ¹⁾ Itch Man Scale ²⁾ | Birkenrinden- extrakt N = 50 ³⁾ | Kontrolle N = 56 ³⁾ |
|--|--|-----------------------------------|
| Baseline n (%) ⁴⁾ Median (min; max) | 50 (100) 2,0 (0; 4) | 55 (98) 2,0 (0; 4) |
| Veränderung an Tag 90 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ Median (min; max) | 39 (78) -1 (-4; 3) | 43 (77) -1 (-4; 2) |
| Gruppenunterschied: p-Wert ⁵⁾ | 0,182 | |

¹⁾ Datenschnitt: 11.06.2020.

²⁾ Skala 0–4. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen stärkeren Juckreiz.

³⁾ FAS-Population, Altersklasse 4–13 Jahre.

⁴⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. %-Anteil bezogen auf die randomisierte Studienpopulation der Altersklasse 4–13 Jahre.

⁵⁾ 2-seitiger Wilcoxon-Rangsummentest unter Verwendung der Van-Elteren-Erweiterung, stratifiziert nach EB-Subtyp und Zielwundengrößenkategorie zu Baseline.

Abkürzungen: EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; max: Maximum; min: Minimum.

Zu Tag 30 wurde ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet ($p = 0,060$). Zu Tag 60 ergab der Wilcoxon-Rangsummentest einen statistisch signifikanten p -Wert von 0,016 basierend auf Veränderungen zu Baseline im Median von 0 Punkten im Interventionsarm (min; max: -2; 3) und -1 Punkt im Kontrollarm (min; max: -4; 3).

Leuven Itch Scale (Patientinnen und Patienten der Altersklasse ≥ 14 Jahre)

Der Anteil der Personen in der Auswertung lag für 5 von 6 Subskalen der Leuven Itch Scale nur bis Tag 60 > 70 % bezogen auf die randomisierte Population. Für die Subskala Häufigkeit wurde auch am Ende der DBP eine ausreichend hohe Rücklaufquote erzielt. In der nachfolgenden Tabelle sind die Veränderungen in den Subskalen zu Tag 60 (sowie bei ausreichender Datenvollständigkeit zu Tag 90) abgebildet. Es zeigten sich basierend auf einem Wilcoxon-Rangsummentest keine statistisch signifikanten Unterschiede. Zu dem Messzeitpunkt an Tag 30 wurden ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet (Daten nicht dargestellt).

Tabelle 17: Juckreiz gemäß Leuven Itch Scale in der Altersklasse ≥ 14 Jahre; Studie EASE

| Studie EASE ¹⁾ Leuven Itch Scale ²⁾ | Birkenrinden- extrakt N = 52 ³⁾ | Kontrolle N = 48 ³⁾ |
|--|--|-----------------------------------|
| Subskala Häufigkeit | | |
| Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 52 (100) 69,2 (25,5) | 48 (100) 68,8 (26,6) |
| Veränderung an Tag 60 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 40 (76,9) -11,9 (25,94) | 39 (81,3) -9,6 (24,07) |
| Gruppenunterschied: p-Wert ⁵⁾ | 0,871 | |
| Veränderung an Tag 90 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 40 (76,9) -8,1 (26,2) | 37 (77,1) -10,1 (27,3) |
| Gruppenunterschied: p-Wert ⁵⁾ | 0,344 | |
| Subskala Dauer | | |
| Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 49 (94,2) 31,3 (43,8) | 47 (97,9) 24,8 (37,1) |
| Veränderung an Tag 60 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 37 (71,2) -8,11 (36,35) | 37 (77,1) -0,90 (41,19) |
| Gruppenunterschied: p-Wert ⁵⁾ | 0,350 | |
| Subskala Stärke⁶⁾ | | |
| Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 49 (94,2) 54,5 (22,55) | 47 (97,9) 51,5 (26,29) |
| Veränderung an Tag 60 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 37 (71,2) -10,5 (24,60) | 37 (77,1) -4,3 (33,13) |
| Gruppenunterschied: p-Wert ⁵⁾ | 0,400 | |

| Studie EASE¹⁾ Leuven Itch Scale²⁾ | Birkenrinden- extrakt N = 52³⁾ | Kontrolle N = 48³⁾ |
|--|--|--|
| Subskala Symptomkonsequenzen | | |
| Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 49 (94,2) 28,29 (22,47) | 47 (97,9) 30,85 (25,56) |
| Veränderung an Tag 60 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 37 (71,2) -5,59 (14,52) | 37 (77,1) -6,22 (16,51) |
| Gruppenunterschied: p-Wert ⁵⁾ | 0,113 | |
| Subskala Symptombelastung ⁶⁾ | | |
| Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 49 (94,2) 42,9 (31,09) | 47 (97,9) 43,2 (32,24) |
| Veränderung an Tag 60 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 37 (71,2) -9,5 (21,47) | 37 (77,1) -2,4 (25,43) |
| Gruppenunterschied: p-Wert ⁵⁾ | 0,116 | |
| Subskala Symptomlokalisierung | | |
| Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 49 (94,2) 35,64 (24,26) | 47 (97,9) 33,55 (24,51) |
| Veränderung an Tag 60 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 37 (71,2) -3,53 (15,34) | 37 (77,1) -1,66 (17,50) |
| Gruppenunterschied: p-Wert ⁵⁾ | 0,916 | |

¹⁾ Datenschnitt: 11.06.2020.

²⁾ Skala 0–100. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen stärkeren Juckreiz.

³⁾ FAS-Population, Altersklasse ≥ 14 Jahre.

⁴⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. %-Anteil bezogen auf die randomisierte Studienpopulation der Altersklasse ≥ 14 Jahre.

⁵⁾ 2-seitiger Wilcoxon-Rangsummentest unter Verwendung der Van-Elteren-Erweiterung, stratifiziert nach EB-Subtyp und Zielwundengröße zu Baseline.

⁶⁾ Einige Studienzentren nutzten eine falsche Länge der kontinuierlichen VAS für die Domänen Stärke und Belastung. Es wurde post hoc eine korrigierte Analyse durchgeführt, bei der die Werte, die mit einer falsch bemessenen Skala erfasst wurden, auf die richtige Skala konvertiert wurden. Die korrigierte Analyse führte zu keinem von der hier abgebildeten Analyse abweichendem Ergebnis.

Abkürzungen: EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala.

Die Ergebnisse der parametrischen Auswertung mittels ANCOVA sind im Anhang abgebildet.

3.3.6 Schmerzen

Hintergrundschmerzen

FLACC (Patientinnen und Patienten der Altersklasse < 4 Jahre)

Die Ergebnisse zum Hintergrundschmerz der Altersklasse < 4 Jahre basierend auf dem FLACC-Score sind nachfolgend für Tag 60 dargestellt. Zu Tag 90 lag der Anteil an Personen in der Auswertung für den Kontrollarm < 70 %, weshalb die Ergebnisse zum Ende der DBP nicht dargestellt werden. Aufgrund der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Altersklasse war die geplante Teststatistik nicht schätzbar.

Tabelle 18: Hintergrundschmerz gemäß FLACC bei Kindern < 4 Jahren; Studie EASE

| Studie EASE ¹⁾ FLACC-Gesamtscore ²⁾ | Birkenrinden- extrakt N = 7 ³⁾ | Kontrolle N = 10 ³⁾ |
|--|---|-----------------------------------|
| Baseline n (%) ⁴⁾ Median (min; max) | 7 (100) 0 (0; 4) | 10 (100) 0,5 (0;4) |
| Veränderung an Tag 60 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ Median (min; max) | 7 (100) 0 (-4; 0) | 8 (80) 0 (-4; 1) |
| Gruppenunterschied: p-Wert ⁵⁾ | Nicht schätzbar ⁵⁾ | |

¹⁾ Datenschnitt: 11.06.2020.

²⁾ Skala 0–10. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen größeren Schmerz.

³⁾ FAS-Population, Altersklasse < 4 Jahre.

⁴⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. %-Anteil bezogen auf die randomisierte Studienpopulation der Altersklasse < 4 Jahre.

⁵⁾ Aufgrund der geringen Anzahl an Personen war die Teststatistik inklusive p-Wert für die geplante Analyse (2-seitiger Wilcoxon-Rangsummentest, stratifiziert nach EB-Subtyp und Zielwundengrößenkategorie zu Baseline) nicht schätzbar.

Abkürzungen: EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; FLACC: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability; max: Maximum; min: Minimum.

Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (Patientinnen und Patienten der Altersklasse ≥ 4 Jahre)

Die Ergebnisse zur Veränderung im Hintergrundschmerz der Altersklasse ≥ 4 Jahre basierend auf der Wong-Baker FACES Pain Scale sind nachfolgend für Tag 90 abgebildet. Zu den früheren Messzeitpunkten zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Daten nicht abgebildet).

Tabelle 19: Hintergrundschmerz gemäß Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in der Altersklasse ≥ 4 Jahre; Studie EASE

| Studie EASE ¹⁾ Wong-Baker FACES Pain Rating Scale ²⁾ | Birkenrinden- extrakt N = 102 ³⁾ | Kontrolle N = 104 ³⁾ |
|--|---|------------------------------------|
| Baseline n (%) ⁴⁾ Median (min; max) | 102 (100) 3,0 (0; 10) | 102 (98,1) 2,0 (0; 10) |
| Veränderung an Tag 90 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ Median (min; max) | 79 (77,5) 0 (-8; 6) | 79 (76,0) 0 (-8; 6) |

| Studie EASE¹⁾ Wong-Baker FACES Pain Rating Scale ²⁾ | Birkenrinden- extrakt N = 102 ³⁾ | Kontrolle N = 104 ³⁾ |
|--|--|--|
| Gruppenunterschied: p-Wert ⁵⁾ | 0,771 | |

¹⁾ Datenschnitt: 11.06.2020.

²⁾ Skala 0–10. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen größeren Schmerz.

³⁾ FAS-Population, Altersklasse ≥ 4 Jahre.

⁴⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. %-Anteil bezogen auf die randomisierte Studienpopulation der Altersklasse ≥ 4 Jahre.

⁵⁾ 2-seitiger Wilcoxon-Rangsummentest unter Verwendung der Van-Elteren-Erweiterung, stratifiziert nach EB-Subtyp und Zielwundengröße zu Baseline.

Abkürzungen: EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; max: Maximum; min: Minimum.

Prozeduraler Schmerz

FLACC (Patientinnen und Patienten der Altersklasse < 4 Jahre)

Die Ergebnisse zum prozeduralen Schmerz der Altersklasse < 4 Jahre sind in Tabelle 20 für Tag 60 abgebildet. Zu Tag 90 lag der Anteil an Personen in der Auswertung für den Kontrollarm < 70 %, weshalb die Ergebnisse zum Ende der DBP nicht herangezogen wurden. Analog zum Hintergrundschmerz war die Teststatistik in der geringen Stichprobe für alle Messzeitpunkte nicht schätzbar.

Tabelle 20: Prozeduraler Schmerz gemäß FLACC bei Kindern < 4 Jahre; Studie EASE

| Studie EASE¹⁾ FLACC-Gesamtscore²⁾ | Birkenrinden- extrakt N = 7 ³⁾ | Kontrolle N = 10 ³⁾ |
|--|--|---|
| Baseline n (%) ⁴⁾ Median (min; max) | 7 (100) 3,0 (2; 10) | 10 (100) 2,0 (0; 10) |
| Veränderung an Tag 60 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ Median (min; max) | 7 (100) -2,0 (-9; 6) | 8 (80) 0 (-10; 4) |
| Gruppenunterschied: p-Wert | Nicht schätzbar ⁵⁾ | |

¹⁾ Datenschnitt: 11.06.2020.

²⁾ Skala 0–10. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen größeren Schmerz.

³⁾ FAS-Population, Altersklasse < 4 Jahre.

⁴⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. %-Anteil bezogen auf die randomisierte Studienpopulation der Altersklasse < 4 Jahre.

⁵⁾ Aufgrund der geringen Anzahl an Personen war die Teststatistik inklusive p-Wert für die geplante Analyse (2-seitiger Wilcoxon-Rangsummentest, stratifiziert nach EB-Subtyp und Zielwundengrößenkategorie zu Baseline) nicht schätzbar.

Abkürzungen: EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; FLACC: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability; max: Maximum; min: Minimum.

Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (Patientinnen und Patienten der Altersklasse ≥ 4 Jahre)

Die Ergebnisse zur Veränderung im prozeduralen Schmerz der Altersklasse ≥ 4 Jahre basierend auf der Wong-Baker FACES Pain Scale sind nachfolgend für Tag 90 abgebildet. Zu den früheren Messzeitpunkten zeigte sich mit Ausnahme zu Tag 14 ($p = 0,022$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Daten nicht abgebildet).

Tabelle 21: Prozeduraler Schmerz gemäß Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in der Altersklasse ≥ 4 Jahre; Studie EASE

| Studie EASE¹⁾ Wong-Baker FACES Pain Rating Scale ²⁾ | Birkenrinden- extrakt N = 102 ³⁾ | Kontrolle N = 104 ³⁾ |
|--|--|--|
| Baseline n (%) ⁴⁾ Median (min; max) | 98 (96,1) 4,0 (0; 10) | 100 (96,1) 2,0 (0; 10) |
| Veränderung an Tag 90 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ Median (min; max) | 76 (74,5) -1,0 (-10; 8) | 78 (75,0) 0 (-10; 6) |
| Gruppenunterschied: p-Wert ⁵⁾ | 0,051 | |

¹⁾ Datenschnitt: 11.06.2020.

²⁾ Skala 0–10. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen größeren Schmerz.

³⁾ FAS-Population, Altersklasse ≥ 4 Jahre.

⁴⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. %-Anteil bezogen auf die randomisierte Studienpopulation der Altersklasse ≥ 4 Jahre.

⁵⁾ 2-seitiger Wilcoxon-Rangsummentest unter Verwendung der Van-Elteren-Erweiterung, stratifiziert nach EB-Subtyp und Zielwundengröße zu Baseline.

Abkürzungen: EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; max: Maximum; min: Minimum.

3.3.7 Schlafbeeinträchtigung

Die Ergebnisse zur Veränderung in der Schlafbeeinträchtigung zu Tag 90 sind für die Altersklasse ≥ 14 Jahre in Tabelle 22 abgebildet. Zu den früheren Messzeitpunkten zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 22: Schlafbeeinträchtigung gemäß 11-Punkte-Likert-Skala bei Personen ≥ 14 Jahren; Studie EASE

| Studie EASE¹⁾ 11-Punkte-Likert-Skala zur Schlafbeeinträchtigung ²⁾ | Birkenrinden- extrakt N = 52 ³⁾ | Kontrolle N = 48 ³⁾ |
|---|---|---|
| Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 52 (100) 4,6 (3,42) | 48 (100) 4,4 (3,13) |
| Veränderung an Tag 90 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ LS mean (SE) ⁵⁾ | 40 (76,9) -0,75 (0,50) | 37 (77,1) -1,12 (0,46) |
| LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾ | 0,37 [-0,77; 1,51]; 0,519 | |

¹⁾ Datenschnitt: 11.06.2020.

²⁾ Skala 0–10. Eine höhere Punktzahl repräsentiert eine größere Schlafbeeinträchtigung.

³⁾ FAS-Population, Altersklasse ≥ 14 Jahre.

⁴⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. %-Anteil bezogen auf die randomisierte Studienpopulation der Altersklasse ≥ 14 Jahre.

⁵⁾ Stratifizierte Analyse: ANCOVA mit Behandlungsgruppe, EB-Ausprägung und Zielwundengröße zu Baseline als feste Effekte und Baseline-Wert als Kovariate.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

3.4 Lebensqualität

Es konnten keine Daten berücksichtigt werden.

3.5 Sicherheit

In der Studie EASE erfolgte die Erhebung der UE gemäß Studienprotokoll bis 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Konkrete Angaben zur Beobachtungsdauer (Median, Minimum, Maximum) liegen nicht vor. Die mediane Behandlungsdauer in der DBP unterschied sich mit jeweils 91 Tagen im Interventionsarm und Kontrollarm nicht.

Zu beachten ist, dass Verschlechterungen des Wundstatus, die Vergrößerung der Wundfläche, Wundinfektion und die Wiederöffnung der Wunde als UE erfasst wurden. SUE, die mit der Grunderkrankung in Verbindung standen, wurden nicht als SUE gewertet. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor.

Die nachfolgend abgebildeten Ergebnisse inklusive Effektschätzung beziehen sich auf die mit Modul 4 vorgelegten Analysen in der Studienpopulation ohne Personen mit EB simplex (n = 1 pro Behandlungsarm). Für die Gesamtstudienpopulation wurden im Studienbericht die gleichen aggregierten Ereigniszahlen für schwere UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE wie für die Studienpopulation ohne Personen mit EB simplex gemäß Modul 4 des Dossiers berichtet.

Tabelle 23: Zusammenfassung der UE während der DBP, Studie EASE

| Studie EASE ¹⁾ Personen mit ≥ 1 Ereignis | Birkenrinden- extrakt N = 108 ²⁾ n (%) | Kontrolle N = 113 ²⁾ n (%) | Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ³⁾ |
|---|--|---|--|
| UE | 88 (81) | 91 (81) | - |
| Schwere UE | 13 (12) | 6 (5) | 2,40 [0,98; 5,87]; 0,0543 |
| SUE | 7 (6) | 6 (5) | 1,24 [0,43; 3,57]; 0,6909 |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁴⁾ | 3 (3) | 4 (4) | 0,79 [0,18; 3,47]; 0,7537 |

¹⁾ Datenschnitt: 11.06.2020.

²⁾ Safety Analysis Set der Studie EASE ohne Personen mit EB simplex (n = 1 pro Behandlungsarm).

³⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Chi²-Hypothesentest stratifiziert nach den Faktoren EB-Ausprägung und EB-Zielwundengrößenkategorie.

⁴⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Ende der DBP. Bei Verschluss der Wunde war die Weiterbehandlung nicht notwendig. Die Verschlechterung des Wundstatus, Infektion der EB-Zielwunde, das Auftreten inakzeptabler UE und die Anwendung nicht erlaubter Begleitmedikamente waren wesentliche protokolldefinierte Abbruchgründe. Die möglichen Abbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen ein konkurrierendes Ereignis für einen Therapieabbruch aufgrund von UE dar. Vor dem Hintergrund, dass diese Ereignisse nur in geringem Umfang aufgetreten sind, haben sie keine Auswirkungen auf die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten.

Abkürzungen: DBP: doppelblinde Periode; EB: Epidermolysis bullosa; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term

Tabelle 24: UE jeglichen Schweregrades nach Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm der Studie EASE

| Studie EASE ¹⁾ MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term | Birkenrinden- extrakt N = 108 ²⁾ n (%) | Kontrolle N = 113 ²⁾ n (%) | Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ³⁾ |
|---|--|---|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 37 (34) | 36 (32) | 1,08 [0,75; 1,56]; 0,6756 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 11 (10) | 14 (12) | 0,80 [0,38; 1,68]; 0,5495 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 11 (10) | 15 (13) | 0,76 [0,36; 1,61]; 0,4776 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 21 (19) | 25 (22) | 0,88 [0,52; 1,49]; 0,6403 |
| Fieber (PT) | 9 (8) | 15 (13) | 0,62 [0,27; 1,39]; 0,2418 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 68 (63) | 65 (58) | 1,10 [0,89; 1,36]; 0,3814 |
| Wundkomplikation | 66 (61) | 60 (53) | 1,16 [0,92; 1,47]; 0,2017 |

¹⁾ Datenschnitt:11.06.2020.

²⁾ Safety Analysis Set der Studie EASE ohne Personen mit EB Simplex (n = 1 pro Behandlungsarm).

³⁾ Cochran-Mantel-Haenszel-Chi²-Hypothesentest stratifiziert nach den Faktoren EB-Ausprägung und EB-Zielwundengrößenkategorie.

Abkürzungen: EB: Epidermolysis bullosa; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Die Inzidenz der schweren und schwerwiegenden UE für die einzelnen Preferred Terms und Systemorganklassen lag bei $< 5\%$ in jedem Studienarm, sodass keine Ergebnisdarstellung zu den Preferred Terms / Systemorganklassen erfolgt.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation des Birkenrindenextraktgels

Die vorliegende Bewertung des Birkenrindenextraktgels bezieht sich auf das Anwendungsgebiet (AWG) der Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa (EB) bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 6 Monaten. Das Gel soll bei jedem Verbandswechsel entweder in einer Dicke von etwa 1 mm direkt auf die Wundoberfläche aufgetragen und mit einer sterilen, nicht haftenden Wundaufgabe abgedeckt oder so auf die Wundaufgabe aufgetragen werden, dass das Gel direkten Kontakt zur Wunde hat [4].

Für die Bewertung liegen Daten der pivotalen Studie EASE vor, in die Patientinnen und Patienten mit hereditärer EB eingeschlossen waren. In der Studie wurden entsprechend dem AWG hauptsächlich Personen mit dystropher EB (DEB) und junktionaler EB (JEB), die mindestens 21 Tage alt sein sollten, untersucht. Einschränkend wird darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse für jüngere Kinder nur auf einer geringen Anzahl an Untersuchten basieren. Gleichzeitig beschränken sich die Daten im Wesentlichen auf < 9 Monate alte Wunden. Abweichend vom AWG wurden auch 2 Studienteilnehmende mit EB simplex in die Untersuchung eingeschlossen. Bezogen auf die Gesamtstudienpopulation (N = 223) ist der Anteil an Personen, die nicht dem AWG entsprechen, in der Studie damit vernachlässigbar. Mit Modul 4 des Dossiers legte der pU Analysen in einer Population gemäß AWG vor, aus der die 2 Studienteilnehmenden mit EB simplex ausgeschlossen waren.

Die Anwendung des Birkenrindenextrakts in der Studie EASE stimmt mit der empfohlenen Anwendung gemäß Fachinformation überein.

4.2 Design und Methodik der Studie

Zusammenfassung des Studiendesigns

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die Studie EASE. Dabei handelt es sich um eine Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Birkenrindenextrakt in der Behandlung von Wunden bei EB. Die Studie besteht aus einer 90-tägigen randomisiert kontrollierten, doppelblinden Periode (DBP), in der das Birkenrindenextraktgel mit einem Kontrollgel verglichen wurde, und einer 24-monatigen einarmigen Open-Label-Follow-up-Periode (OLP). Für jede Person wurde eine EB-Zielwunde festgelegt, die als oberflächliche, 10–50 cm² große und ≥ 21 Tage bis < 9 Monate alte Wunde außerhalb der Anogenitalregion definiert war. Während der DBP wurden die EB-Zielwunden und alle anderen oberflächlichen Wunden bei jedem Wundverbandwechsel mit der randomisiert zugeteilten Studienmedikation behandelt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach EB-Ausprägung und Zielwundengröße.

Der primäre Endpunkt der Studie war definiert als der erste vollständige Verschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen gemäß klinischer Beurteilung durch das Prüfpersonal. Als weitere Endpunkte wurden u. a. Wundinfektion, Wundgrößenveränderung, Wundverschluss in weiteren Operationalisierungen, Gesamtwundbelastung und Endpunkte der Sicherheit untersucht. Patientenberichtete Endpunkte waren u. a. Juckreiz, Schmerz und Schlafbeeinträchtigung.

Von den randomisierten Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe haben 92 % die DBP beendet. In der Kontrollgruppe war das bei 87 % der Fall. Abbruchgründe sind der Tabelle 9 zu entnehmen. 92 % der Studienteilnehmenden beider Behandlungsarme sind in die OLP übergegangen.

Die OLP der Studie ist noch nicht abgeschlossen. Es liegen Auswertungen der 90-tägigen DBP zum Datenschnitt vom 11. Juni 2020 und zu 6 Monaten OLP vor. Für die Nutzenbewertung wird die DBP herangezogen.

Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus 223 EB-Patientinnen und -Patienten, wovon 109 Personen zum Birkenrindenextraktgel und 114 zum Kontrollgel randomisiert wurden. Die Studienteilnehmenden stammten hauptsächlich aus Europa (46 %) und Südamerika (30 %). Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten in den Behandlungsgruppen betrug 13 bzw. 12 Jahre (min; max: 0; 81 Jahre). Die Anzahl an Kindern unter 4 Jahren ist mit insgesamt 17 Personen gering. Es wurden mehr männliche (60 %) als weibliche (40 %) Betroffene in die Studie eingeschlossen. Die Hälfte der Studienteilnehmenden war untergewichtig. Bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten war eine DEB diagnostiziert worden, wobei leichte Unterschiede in der Verteilung zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des rezessiven (84 % bzw. 74 %) und dominanten (6 % bzw. 12 %) DEB-Subtyps berichtet wurden. Eine JEB wiesen 10 % bzw. 13 % der Untersuchten auf. Patientinnen oder Patienten des Kindler-Typs wurden nicht eingeschlossen. Jeweils 1 Person mit EB simplex wurde in den Behandlungsgruppen untersucht. (Der Einschluss von EB simplex war bis zur Studienprotokolländerung am 20. April 2018 möglich.) Grundsätzlich waren Patientinnen und Patienten von der Studie ausgeschlossen, deren potentielle EB-Zielwunde Anzeichen einer Infektion aufwies, die innerhalb von 7 Tagen vor Studienbeginn mit systemischen Antibiotika aufgrund wundbezogener Infektionen behandelt wurden, bei denen innerhalb von 30 Tagen systemische oder topische Steroide verwendet wurden oder die eine Stammzelltransplantation oder Gentherapie zur Behandlung einer vererbten EB erhalten hatten.

Im Median war die Zielwunde 16 cm² groß (min; max: 10; 46 bzw. 10; 50). Das mediane Alter der Zielwunde betrug 39 bzw. 32 Tage. Das Minimum entsprach dem als Zielwundenkriterium definierten Mindestalter von 21 Tagen. Als beobachtetes Maximum wurden 417 Wochen für die Interventionsgruppe und 678 Wochen für die Kontrollgruppe angegeben, welche zwar Protokollabweichungen hinsichtlich des als Zielwundenkriterium definierten Maximalalters von < 9 Monaten darstellen, aber keine Abweichungen von der Fachinformation sind. Die Lokalisation der definierten Zielwunde war heterogen. Am häufigsten befand sich die Zielwunde auf dem Unterschenkel, Oberschenkel und dem Knie.

Circa ein Drittel der Untersuchten wies mindestens eine zusätzliche Wunde auf, die den Zielwundenkriterien entsprach. Angaben zu anderen oberflächlichen EB-Wunden, die die Zielwundenkriterien nicht erfüllten (aber behandelt wurden), liegen nicht vor. Bei der Mehrheit der Studienteilnehmenden lag der prozentuale Anteil der von oberflächlichen Wunden betroffenen Körperoberfläche < 10 %, wobei leichte Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten sind (53 % bzw. 62 %). Ein Anteil an betroffener Körperoberfläche von 10–25 % wurde für 35 % der Personen im Interventionsarm und 24 % im Kontrollarm berichtet. Bei 12–13 % der Personen war > 25 % der Körperoberfläche betroffen.

Insgesamt werden die berichteten demografischen und krankheitsspezifischen Baselinecharakteristika der Behandlungsgruppen als vergleichbar bewertet.

Informationen zu vorangegangenen Therapien oder der Krankheitsdauer konnten nicht identifiziert werden.

Für die Nutzenbewertungen werden aus Gründen der Datenverfügbarkeit hauptsächlich die Wirksamkeitsanalysen gemäß Studienbericht in der Gesamtstudienpopulation (einschließlich der Personen mit EB simplex) und die UE-Analysen in der Population ohne Personen mit EB simplex herangezogen (siehe Ausführungen im Kapitel 2.4: Einschätzung zu den statistischen Analysen).

Studienmedikation

Die Studienmedikation in der Interventionsgruppe umfasste das Birkenrindenextraktgel, welches aus 10 g raffiniertem Birkenrindentrockenextrakt und 90 g raffiniertem Sonnenblumenöl pro 100 g zusammengesetzt war. In der Kontrollgruppe wurde ein Gel aus 85 % Sonnenblumenöl, 5 % gelbem Bienenwachs und 10 % Carnaubawachs eingesetzt. Das Kontrollgel war hinsichtlich Textur und Aussehen mit dem Birkenrindenextraktgel identisch. Durch die vom Interventionsgel abweichende Fettzusammensetzung stellt das Kontrollgel keine Vehikel-Kontrolle dar. Inwieweit das Kontrollgel den in der Versorgung eingesetzten Wundgelen entspricht, ist klinisch zu diskutieren.

Die Anwendung der Gele erfolgte in beiden Gruppen nach gleichen Vorgaben (Tabelle 3). Die Anwendung des Birkenrindenextraktgels entsprach dabei den Vorgaben der Fachinformation. Die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation erfolgte bis zum Ende der DBP (mind. alle 4 Tage). Bei Verschluss der Wunde war die Weiterbehandlung der geschlossenen Wunde mit der Studienmedikation nicht erforderlich. Wenn notwendig, konnte die Wunde weiterhin mit einer Wundauflage abgedeckt werden. Bei Verschlechterung des Wundstatus oder Infektion der EB-Zielwunde war ein Abbruch der DBP möglich. Das Auftreten von UE oder die Anwendung von nicht erlaubten Begleitmedikationen waren als mögliche weitere Studienabbruchkriterien in Studienprotokoll definiert.

Alle randomisierten Studienteilnehmenden haben mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Damit entspricht das Safety-Analysis-Set allen randomisierten Personen. Die mediane Behandlungsdauer war mit 91 Tagen in der DBP zwischen den Gruppen gleich.

Der Anteil an Personen, die nicht-erlaubte Wundauflagen während der DBP verwendeten, war mit 20 % bzw. 24 % zwischen Interventionsarm und Kontrollarm vergleichbar.

Bewertung des Verzerrungspotentials und Aussagekraft der Studienergebnisse

Das Verzerrungspotential der doppelblinden randomisierten Periode wird auf Studienebene als gering bewertet.

Anhand einer 90-tägigen DBP kontrollierten Behandlungs- und Beobachtungsdauer können Behandlungseffekte hinsichtlich einer schnelleren Wundheilung beurteilt werden. Jedoch ist die Studiendauer nicht geeignet, um Aussagen hinsichtlich einer langfristigen Symptomverbesserung oder dem Auftreten von Rezidiven sowie von langfristigen Nebenwirkungen abzuleiten.

4.3 Mortalität

Während der DBP der Studie EASE traten keine Todesfälle auf. Aufgrund der Beobachtungsdauer von 90 Tagen ist die DBP der Studie nicht geeignet, Effekte in der Mortalität zu erfassen, sodass keine Aussagen zu den Effekten des Birkenrindenextrakts auf die Mortalität im vorliegenden AWG abgeleitet werden können.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität legte der pU Daten zum Wundverschluss, Wundstatus, Anteil der von EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche, zur Krankheitsaktivität (Skin Activity Score des EBDASI), Wundinfektion, Häufigkeit des Wundauflagenwechsels, Patientenzufriedenheit, Schlafbeeinträchtigung und zum Juckreiz und Schmerz vor.

Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist im Kapitel 2.3 abgebildet. Zusammenfassend wurden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse zum Wundverschluss, zur Wundinfektion, zum

Juckreiz sowie zu Schmerzen und Schlafbeeinträchtigungen berücksichtigt. Abweichend von der Einschätzung des pU werden der prozentuale Anteil der von oberflächlichen EB-Wunden betroffenen Körperoberfläche gemäß Lund-Browder-Diagramm und der Wundstatus in der Operationalisierung der Veränderung der Zielwundengröße aufgrund unklarer Patientenrelevanz nur ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Weitere Operationalisierungen zum Wundstatus (Anteil der Personen mit geschlossener oder gegenüber Baseline verbesserter Wunde gemäß klinischer Beurteilung bzw. Patienteneinschätzung) werden aufgrund von Unklarheiten und Limitationen in der Operationalisierung nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Der Skin Activity Score des EBDASI wird aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Limitationen in der Validität ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Endpunkte Häufigkeit des Wundauflagenwechsels und Patientenzufriedenheit werden als nicht patientenrelevant betrachtet und nicht herangezogen.

Die Nutzenbewertung stützt sich im Wesentlichen auf die prädefinierten Analysen. Für die Endpunkte FLACC, Wong-Baker FACES Pain Scale, Itch Man Scale und Leuven Itch Scale handelt es sich dabei um nicht-parametrische Auswertungen. Die mit Modul 4 vorgelegten parametrischen Auswertungen mittels ANCOVA werden für diese Skalen mit Ausnahme der Leuven Itch Scale als nicht geeignet eingeschätzt (siehe Ausführungen im Kapitel 2.4: Einschätzung zu den statistischen Analysen).

Vollständiger Wundverschluss

In der Studie EASE zeigte sich hinsichtlich des Auftretens des ersten vollständigen Verschlusses der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen gemäß klinischer Beurteilung (primärer Endpunkt) ein statistisch signifikanter Unterschied (relatives Risiko 1,44 [95%-KI 1,01; 2,05], $p = 0,041$) zugunsten des Birkenrindenextraktgels. Das Verzerrungspotential des Ergebnisses wird als hoch bewertet (Tabelle 8).

Die Ergebnisse der Tipping-Point-Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des Effektes fehlender Werte weisen darauf hin, dass vor dem Hintergrund der Effektgröße das Ergebnis des primären Endpunktes nicht sehr robust ist. In der Analyse mit alleiniger multipler Imputation konnte zwar noch ein statistisch signifikantes Testergebnis erzielt werden ($p = 0,0411$). Je nach Szenario war das Ergebnis dieses Endpunktes aber bereits beim Ersetzen von 1 Person und spätestens von 3 Personen nicht mehr signifikant.

Die Operationalisierung des primären Endpunktes beinhaltet für die Ereignisdefinition keine Bestätigung des Wundverschlusses anhand von Folgeuntersuchungen, sodass der Endpunkt auch mit inhaltlichen Unsicherheiten behaftet ist. Diese Limitation wurde in supportiven Analysen mit alternativen Operationalisierungen der Ereignisdefinition adressiert (Tabelle 12). Anhand der supportiven Analyse zum ersten vollständigen Wundverschluss innerhalb von 45 Tagen, der durch eine zweite Beobachtung nach 7 Tagen bestätigt wird, konnte basierend auf dem p-Wert von 0,048 ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden, auch wenn das Konfidenzintervall der Effektschätzung (relatives Risiko 2,03 [95%-KI: 0,99; 4,18]) diesbezüglich nicht eindeutig ist. Für die Bewertung wird der p-Wert als maßgeblich angesehen. Die Ergebnisse zeigen, dass für einen Großteil der in der primären Analyse erfassten Wundverschlüsse im Interventionsarm und Kontrollarm keine Bestätigung nach 7 Tagen dokumentiert werden konnte. In der supportiven Analyse zum ersten vollständigen Wundverschluss innerhalb von 45 Tagen, welche sich bis Tag 45 nicht wieder öffnete, wurden mehr Ereignisse als in der Analyse mit Bestätigung des Wundverschlusses nach 7 Tagen berücksichtigt. Aufgrund mangelnder Angaben zu fehlenden Werten ist unklar, ob die Ergebnisse dieser supportiven Analysen aus Retraumatisierungen der zunächst geschlossenen Wunden resultierten oder aufgrund von fehlenden Daten zur Wundverschlussbestätigung bzw. der

fehlenden Beobachtung zur Wiederöffnung der Wunden. Unterschiede in den Ereignisraten dieser Analysen lassen sich möglicherweise anhand des zeitlichen Abstandes des Erstbefundes des Wundverschlusses zu Tag 45 erklären.

Bei Betrachtung des gesamten DBP-Zeitraums von 90 Tagen zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt von Birkenrindengel im Vergleich zum Kontrollgel auf die Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde.

Wundinfektion

In Bezug auf das Auftreten von Infektionen der Zielwunde konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der DBP der Studie EASE zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet werden (Tabelle 16). Das Verzerrungspotential des Ergebnisses wird als gering bewertet, jedoch sind die geringen Ereignishäufigkeiten bei der Interpretation zu beachten. Es liegen zusätzlich deskriptive Angaben zur Infektion zusätzlicher Wunden, die den Zielwundenkriterien entsprachen, und anderer Wunden, die den Zielwundenkriterien nicht entsprachen, vor, deren Interpretation jedoch eingeschränkt ist, da nicht alle Untersuchten zusätzliche Wunden aufwiesen bzw. unklar ist, wie viele Personen von anderen Wunden betroffen waren.

Juckreiz

In der Altersklasse 4–13 Jahre wurde die Itch Man Scale zur Erfassung des Juckreizes eingesetzt. Am Ende der DBP zeigte sich basierend auf diesem Messinstrument kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Juckreiz (Tabelle 17).

In der Altersklasse ≥ 14 Jahre wurde der Juckreiz anhand der Leuven Itch Scale erhoben. Es zeigten sich in keiner der Subskalen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 18). Es wurden für 5 von 6 Skalen nur Daten bis Tag 60 berücksichtigt, da zu Tag 90 der Anteil an Personen in der Auswertung zu gering war.

Das Risiko für Verzerrung wird für diese Ergebnisse aufgrund fehlender Werte als hoch eingeschätzt.

Schmerz

Bei Patientinnen und Patienten der Altersklasse < 4 Jahre wurde der Hintergrundschmerz und der prozedurale Schmerz durch das ärztliche Prüfpersonal basierend auf dem FLACC-Instrument erhoben. Aufgrund der geringen Anzahl an Personen in der Altersklasse war die Teststatistik inklusive p-Wert für die geplante stratifizierte Analyse mittels 2-seitigem Wilcoxon-Rangsummentest nicht schätzbar und es liegen nur deskriptive Daten vor (z. B. Tag 60: Tabelle 18 und Tabelle 20), aus denen sich keine Aussagen zum Effekt von Birkenrindenextrakt ableiten lassen. Es wurden nur Daten bis Tag 60 berücksichtigt, da danach der Anteil an fehlenden Werten zu hoch war.

Für Patientinnen und Patienten der Altersklasse ≥ 4 Jahre zeigten sich basierend auf der Wong-Baker FACES Pain Rating Scale keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Veränderung des Hintergrundschmerzes (Tabelle 30) oder prozeduralen Schmerzes (Tabelle 22) am Ende der DBP.

Das Verzerrungspotential der Ergebnisse wird aufgrund fehlender Werte als hoch bewertet.

Schlafbeeinträchtigung

Bei hohem Verzerrungspotential zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung der Schlafbeeinträchtigung bei Personen ≥ 14 Jahren.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Für die Kategorie der Morbidität wurde in der Studie EASE bei hohem Verzerrungspotential ein statistisch signifikanter Vorteil des Birkenrindenextraktgels im Auftreten des ersten vollständigen Wundverschlusses beobachtet. Das Ergebnis ist jedoch mit Unsicherheiten verbunden. Basierend auf Sensitivitätsanalysen wird das Ergebnis als nicht robust bewertet. Für Wundinfektion, Juckreiz, Schmerz und Schlafbeeinträchtigung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

4.5 Lebensqualität

Es konnten keine Daten zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität berücksichtigt werden. Der vom pU in dieser Kategorie eingereichte Endpunkt Fehltag in der Schule oder bei der Arbeit wird für die Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht herangezogen.

4.6 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit des Birkenrindenextraktgels beziehen sich auf UE, die ab der Verabreichung der Studienmedikation bis 4 Wochen nach der letzten Dosis aufgetreten sind. Konkrete Angaben zur Beobachtungsdauer liegen nicht vor. Aus den Informationen zur medianen Behandlungsdauer und den Abbruchraten ergeben sich keine Hinweise auf Unterschiede in der Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsarmen, sodass zur Beurteilung der Effekte das relative Risiko herangezogen wird.

Zu beachten ist, dass Verschlechterungen des Wundstatus, die Vergrößerung der Wundfläche, Wundinfektion und die Wiederöffnung der Wunde als UE erfasst wurden. SUE, die mit der Grunderkrankung in Verbindung standen, sollten nicht als SUE gewertet werden. Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen vor, bei denen die erkrankungsbezogenen Ereignisse bzw. Ereignisse der Grunderkrankung nicht berücksichtigt sind.

Unter Berücksichtigung dieser Limitation wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse zu den UE als niedrig bewertet.

Auf aggregierter Ebene zeigte sich im Auftreten von schweren UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Birkenrindenextraktgel und dem Kontrollgel (Tabelle 24). Ebenso wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in den UE jeglichen Schweregrades nach Systemorganklasse und Preferred Term beobachtet. Häufig berichtete UE waren Wundkomplikationen und UE der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Tabelle 25), welche Ereignisse der Grunderkrankung widerspiegeln. Die Inzidenz der schweren und schwerwiegenden UE für die einzelnen Preferred Terms und Systemorganklassen lag < 5 % in jedem Studienarm.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten von UE zwischen dem Birkenrindenextraktgel und dem Kontrollgel. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist mit Ausnahme für SUE aufgrund der Erfassung von wundbezogenen Ereignissen als UE stark eingeschränkt.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Birkenrindenextrakt ist zugelassen zur Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa (EB) bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 6 Monaten. Die Nutzenbewertung des Birkenrindenextraktgels basiert auf der zulassungsbe gründenden Studie EASE. Es handelt sich dabei um eine Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Birkenrindenextrakt in der Behandlung von Wunden bei EB. Die Studie besteht aus einer 90-tägigen randomisiert kontrollierten, doppelblinden Periode (DBP), in der das Birkenrindenextraktgel mit einem Kontrollgel verglichen wurde, und einer 24-monatigen einarmigen Open-Label-Follow-up-Periode. Für die Nutzenbewertung wird die DBP herangezogen.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Birkenrindenextraktgel ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 25: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der DBP der Studie EASE

| Studie EASE ¹⁾ | Birkenrindenextraktgel N = 109 ²⁾ | | Kontrollgel N = 114 ²⁾ | | Intervention vs. Kontrolle | Effekt |
|--|---|--|--------------------------------------|--|-----------------------------------|--------|
| Mortalität | | | | | | |
| Endpunkt | N ³⁾ | Ereignisse, n (%) | N ³⁾ | Ereignisse, n (%) | | |
| Todesfälle | 109 | 0 | 114 | 0 | - | n. b. |
| Morbidität | | | | | | |
| Endpunkt | N ³⁾ | Ereignisse, n (%) | N ³⁾ | Ereignisse, n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | |
| Erster vollständiger Verschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen gemäß klinischer Beurteilung | 109 | 45 (41,3) | 114 | 33 (28,9) | 1,44 [1,01; 2,05]; 0,041 | ↑ |
| Endpunkt | N ³⁾ | Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95%-KI] | N ³⁾ | Personen mit Ereignis, n (%) Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95%-KI] | HR [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾ | |
| Zeit bis zum ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde während der DBP | 109 | 55 (50,5) 92,0 [50,0; NE] | 114 | 50 (43,9) 94,0 [89,0; NE] | 0,86 [0,57; 1,31]; 0,251 | ↔ |
| Endpunkt | N ³⁾ | Ereignisse, n (%) | N ³⁾ | Ereignisse, n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | |
| Wundinfektion | 109 | 2 (1,8) | 114 | 5 (4,4) | 0,44 [0,08; 2,34]; 0,326 | ↔ |

| Studie EASE ¹⁾ | Birkenrindenextraktgel N = 109 ²⁾ | | | | Kontrollgel N = 114 ²⁾ | | | | Intervention vs. Kontrolle | Effekt |
|---|---|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------|
| <i>Juckreiz</i> | | | | | | | | | | |
| <i>Endpunkt</i> | <i>Baseline</i> | | <i>Veränderung von BL zu Tag 90</i> | | <i>Baseline</i> | | <i>Veränderung von BL zu Tag 90</i> | | <i>p-Wert⁶⁾</i> | |
| | <i>N³⁾</i> | <i>Median (min; max)</i> | <i>N³⁾</i> | <i>Median (min; max)</i> | <i>N³⁾</i> | <i>Median (min; max)</i> | <i>N³⁾</i> | <i>Median (min; max)</i> | | |
| Itch Man Scale ⁸⁾ (Altersklasse ≥ 4 bis ≤ 13 Jahre) | N = 50 ⁷⁾ | | | | N = 56 ⁷⁾ | | | | 0,182 | ↔ |
| | 50 | 2,0 (0; 4) | 39 | -1 (-4; 3) | 55 | 2,0 (0; 4) | 43 | -1 (-4; 2) | | |
| <i>Endpunkt</i> | <i>Baseline</i> | | <i>Veränderung von BL zu Tag 60</i> | | <i>Baseline</i> | | <i>Veränderung von BL zu Tag 60</i> | | <i>p-Wert⁶⁾</i> | |
| | <i>N³⁾</i> | <i>MW (SD)</i> | <i>N³⁾</i> | <i>MW (SD)</i> | <i>N³⁾</i> | <i>MW (SD)</i> | <i>N³⁾</i> | <i>MW (SD)</i> | | |
| Leuven Itch Scale ⁹⁾ (Altersklasse ≥ 14 Jahre) | N = 52 ¹⁰⁾ | | | | N = 48 ¹⁰⁾ | | | | | |
| Subskala Häufigkeit | 52 | 69,2 (25,5) | 40 | -11,9 (25,94) | 48 | 68,8 (26,6) | 39 | -9,6 (24,07) | 0,871 | ↔ |
| Subskala Dauer | 49 | 31,3 (43,8) | 37 | -8,11 (36,35) | 47 | 24,8 (37,1) | 37 | -0,90 (41,19) | 0,350 | ↔ |
| Subskala Stärke | 49 | 54,5 (22,55) | 37 | -10,5 (24,60) | 47 | 51,5 (26,29) | 37 | -4,3 (33,13) | 0,400 | ↔ |
| Subskala Symptom- konsequenzen | 49 | 28,29 (22,47) | 37 | -5,59 (14,52) | 47 | 30,85 (25,56) | 37 | -6,22 (16,51) | 0,113 | ↔ |
| Subskala Symptom- belastung | 49 | 42,9 (31,09) | 37 | -9,5 (21,47) | 47 | 43,2 (32,24) | 37 | -2,4 (25,43) | 0,116 | ↔ |
| Subskala Symptom- lokalisation | 49 | 35,64 (24,26) | 37 | -3,53 (15,34) | 47 | 33,55 (24,51) | 37 | -1,66 (17,50) | 0,916 | ↔ |

| Studie EASE ¹⁾ | Birkenrindenextraktgel N = 109 ²⁾ | | | | Kontrollgel N = 114 ²⁾ | | | | Intervention vs. Kontrolle | Effekt |
|--|---|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|--|--------|
| <i>Schmerzen</i> | | | | | | | | | | |
| <i>Endpunkt</i> | <i>Baseline</i> | | <i>Veränderung von BL zu Tag 60</i> | | <i>Baseline</i> | | <i>Veränderung von BL zu Tag 60</i> | | <i>p-Wert⁶⁾</i> | |
| | <i>N³⁾</i> | <i>Median (min; max)</i> | <i>N³⁾</i> | <i>Median (min; max)</i> | <i>N³⁾</i> | <i>Median (min; max)</i> | <i>N³⁾</i> | <i>Median (min; max)</i> | | |
| FLACC (Altersklasse < 4 Jahre) ¹¹⁾ | N = 7 ¹²⁾ | | | | N = 10 ¹²⁾ | | | | | |
| Hintergrundschmerzen | 7 | 0 (0; 4) | 7 | 0 (-4; 0) | 10 | 0,5 (0; 4) | 8 | 0 (-4; 1) | Nicht schätzbar ¹³⁾ | n. b. |
| Prozedurale Schmerzen | 7 | 3,0 (2; 10) | 7 | -2,0 (-9; 6) | 10 | 2,0 (0; 10) | 8 | 0 (-10; 4) | Nicht schätzbar ¹³⁾ | n. b. |
| <i>Endpunkt</i> | <i>Baseline</i> | | <i>Veränderung von BL zu Tag 90</i> | | <i>Baseline</i> | | <i>Veränderung von BL zu Tag 90</i> | | <i>p-Wert⁶⁾</i> | |
| | <i>N³⁾</i> | <i>Median (min; max)</i> | <i>N³⁾</i> | <i>Median (min; max)</i> | <i>N³⁾</i> | <i>Median (min; max)</i> | <i>N³⁾</i> | <i>Median (min; max)</i> | | |
| Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (Altersklasse ≥ 4 Jahre) ¹⁴⁾ | N = 102 ¹⁵⁾ | | | | N = 104 ¹⁵⁾ | | | | | |
| Hintergrundschmerzen | 102 | 3,0 (0; 10) | 79 | 0 (-8; 6) | 102 | 2,0 (0; 10) | 79 | 0 (-8; 6) | 0,771 | ↔ |
| Prozedurale Schmerzen | 98 | 4,0 (0; 10) | 76 | -1,0 (-10; 8) | 100 | 2,0 (0; 10) | 78 | 0 (-10; 6) | 0,051 | ↔ |
| <i>Schlafbeeinträchtigung</i> | | | | | | | | | | |
| <i>Endpunkt</i> | <i>Baseline</i> | | <i>Veränderung von BL zu Tag 90</i> | | <i>Baseline</i> | | <i>Veränderung von BL zu Tag 90</i> | | <i>LS mean difference [95%-KI]; p-Wert¹⁶⁾</i> | |
| | <i>N³⁾</i> | <i>MW (SD)</i> | <i>N³⁾</i> | <i>LS Mean (SE)¹⁶⁾</i> | <i>N³⁾</i> | <i>MW (SD)</i> | <i>N³⁾</i> | <i>LS Mean (SE)¹⁶⁾</i> | | |
| Altersklasse (≥ 14 Jahre) | N = 52 ¹⁰⁾ | | | | N = 48 ¹⁰⁾ | | | | | |
| Schlafbeeinträchtigung ¹⁷⁾ | 52 | 4,6 (3,42) | 40 | -0,75 (0,50) | 48 | 4,4 (3,13) | 37 | -1,12 (0,46) | 0,519 | ↔ |

| Studie EASE ¹⁾ | Birkenrindenextraktgel N = 109 ²⁾ | | Kontrollgel N = 114 ²⁾ | | Intervention vs. Kontrolle | Effekt |
|--|---|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Lebensqualität | | | | | | |
| Keine Daten | | | | | | |
| Sicherheit | N = 108 ¹⁸⁾ | | N = 113 ¹⁸⁾ | | | |
| UE | N ³⁾ | Personen mit Ereignis, n (%) | N ³⁾ | Personen mit Ereignis, n (%) | RR [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | |
| Schwere UE | 108 | 13 (12) | 113 | 6 (5) | 2,40 [0,98; 5,87]; 0,0543 | ↔ |
| SUE | 108 | 7 (6) | 113 | 6 (5) | 1,24 [0,43; 3,57]; 0,6909 | ↔ |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte | 108 | 3 (3) | 113 | 4 (4) | 0,79 [0,18; 3,47]; 0,7537 | ↔ |

¹⁾ Datenschnitt: 11.06.2020.

²⁾ FAS-Population (gesamt).

³⁾ Anzahl berücksichtigter Personen.

⁴⁾ Stratifizierte Analyse. Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach EB-Subtyp und Zielwundengrößenkategorie.

⁵⁾ Cox-Regressionsmodell mit Behandlungsgruppe, EB-Subtyp, Zielwundengrößenkategorie, Wundauflagentyp bis Tag 90, Baseline-Hämoglobin, Baseline-Albumin und Alter der Wunde als Kovariaten. p-Wert basiert auf Log-Rank-Test stratifiziert nach EB-Subtyp.

⁶⁾ 2-seitiger Wilcoxon-Rangsummentest unter Verwendung der Van-Elteren-Erweiterung, stratifiziert nach EB-Subtyp und Zielwundengrößenkategorie.

⁷⁾ FAS-Population, Altersklasse 4–13 Jahre.

⁸⁾ Skala 0–4. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen stärkeren Juckreiz.

⁹⁾ Skala 0–100. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen stärkeren Juckreiz.

¹⁰⁾ FAS-Population, Altersklasse ≥ 14 Jahre.

¹¹⁾ Skala 0–10. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen größeren Schmerz.

¹²⁾ FAS-Population, Altersklasse < 4 Jahre.

¹³⁾ Aufgrund der geringen Anzahl an Personen war die Teststatistik inklusive p-Wert für die geplante stratifizierte Analyse nicht schätzbar.

¹⁴⁾ Skala 0–10. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen größeren Schmerz.

¹⁵⁾ FAS-Population, Altersklasse ≥ 4 Jahre.

¹⁶⁾ Stratifizierte Analyse: ANCOVA mit Behandlungsgruppe, EB-Ausprägung und Zielwundengröße zu Baseline als feste Effekte und Baseline-Wert als Kovariate.

¹⁷⁾ Skala 0–10. Eine höhere Punktzahl repräsentiert eine größere Schlafbeeinträchtigung.

¹⁸⁾ Safety Analysis Set der Studie EASE ohne Personen mit EB simplex.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of covariance; BL: Baseline; DBP: doppelblinde Periode; EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; FLACC: Face, Legs, Activity, Cry, Consolability; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; MW: Mittelwert; n. b.: nicht beurteilbar; NE: nicht schätzbar; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.

Referenzen

1. **Amryt Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Filsuvez (Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa (EB) bei Patienten ab 6 Monaten); Modul 4 A Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 31.08.2022.
2. **Amryt Pharma.** 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): clinical study report, version 1.0 [unveröffentlicht]. 2021.
3. **Amryt Pharma.** 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): clinical study report, version 2.0 [unveröffentlicht]. 2021.
4. **Amryt Pharmaceuticals.** Filsuvez Gel [Fachinformation] [online]. 06.2022. [Zugriff: 06.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. **Birnie KA, Hundert AS, Lalloo C, Nguyen C, Stinson JN.** Recommendations for selection of self-report pain intensity measures in children and adolescents: a systematic review and quality assessment of measurement properties. *Pain* 2019;160(1):5-18.
6. **Blankers K, Dankerlui N, van Loey N, Pursad M, Rode H, van Dijk M.** Cross-cultural validation of the Itch Man Scale in pediatric burn survivors in a South African setting. *Burns* 2019;45(3):725-731.
7. **Crellin DJ, Harrison D, Santamaria N, Huque H, Babl FE.** The Psychometric Properties of the FLACC Scale Used to Assess Procedural Pain. *J Pain* 2018;19(8):862-872.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Filsuvez (birch bark extract): European public assessment report EMEA/H/C/005035/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 22.04.2022. [Zugriff: 06.09.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filsuvez-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. **Garra G, Singer AJ, Taira BR, Chohan J, Cardoz H, Chisena E, et al.** Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in pediatric emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2009;17(1):50-54.
10. **Haest C, Casaer MP, Daems A, De Vos B, Vermeersch E, Morren MA, et al.** Measurement of itching: validation of the Leuven Itch Scale. *Burns* 2011;37(6):939-950.
11. **Jain SV, Harris AG, Su JC, Orchard D, Warren LJ, McManus H, et al.** 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* 2017;31(4):692-698.
12. **Loh CC, Kim J, Su JC, Daniel BS, Venugopal SS, Rhodes LM, et al.** Development, reliability, and validity of a novel Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index (EBDASI). *J Am Acad Dermatol* 2013;70(1):89-97.e81-13.
13. **Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S.** The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs* 1997;23(3):293-297.

14. **Minimas DA.** A critical evaluation of the Lund and Browder chart. *Wounds UK* 2007;3(3):58-68.
15. **Morris V, Murphy LM, Rosenberg M, Rosenberg L, Holzer CE, 3rd, Meyer WJ, 3rd.** Itch assessment scale for the pediatric burn survivor. *J Burn Care Res* 2012;33(3):419-424.
16. **Rogers CL, Gibson M, Kern JS, Martin LK, Robertson SJ, Daniel BS, et al.** 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 international* 2021;2:134-152.
17. **Tomlinson D, von Baeyer CL, Stinson JN, Sung L.** A systematic review of faces scales for the self-report of pain intensity in children. *Pediatrics* 2010;126(5):e1168-1198.
18. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Guidance for industry: chronic cutaneous ulcer and burn wounds - developing products for treatment [online]. Silver Spring (USA): FDA; 2006. [Zugriff: 22.09.2022]. URL: <https://www.fda.gov/media/71278/download>.
19. **Voepel-Lewis T, Zanotti J, Dammeyer JA, Merkel S.** Reliability and validity of the face, legs, activity, cry, consolability behavioral tool in assessing acute pain in critically ill patients. *Am J Crit Care* 2010;19(1):55-61.
20. **Wong DL, Baker CM.** Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988;14(1):9-17.

Anhang

ANCOVA-Analysen zum Juckreiz basierend auf der Leuven Itch Scale in der Studienpopulation ohne Personen mit EB simplex (Altersklasse ≥ 14 Jahre)

Tabelle 26: Juckreiz gemäß Leuven Itch Scale in der Altersklasse ≥ 14 Jahre; Studie EASE

| Studie EASE ¹⁾ Leuven Itch Scale ²⁾ | Birkenrinden- extrakt N = 51 ³⁾ | Kontrolle N = 48 ³⁾ |
|---|--|-----------------------------------|
| Subskala Häufigkeit | | |
| Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 50 (98) 69,0 (25,5) | 45 (94) 68,9 (26,7) |
| Veränderung an Tag 60 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ LS mean (SE) ⁵⁾ | 39 (76) -8,80 (5,11) | 39 (81) -7,53 (4,56) |
| LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾ | -1,28 [-11,74; 9,19]; 0,8088 | |
| Veränderung an Tag 90 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ LS mean (SE) ⁵⁾ | 39 (76) -8,48 (5,37) | 37 (77) -11,64 (5,15) |
| LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾ | 3,15 [-8,23; 14,54]; 0,5820 | |
| Subskala Dauer | | |
| Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 46 (90) 31,16 (43,55) | 42 (88) 23,02 (36,43) |
| Veränderung an Tag 60 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ LS mean (SE) ⁵⁾ | 37 (73) -8,92 (7,32) | 37 (77) -3,31 (6,28) |
| LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾ | -5,60 [-20,70; 9,49]; 0,4611 | |
| Subskala Stärke | | |
| Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 46 (90) 55,22 (22,19) | 42 (88) 52,38 (26,49) |
| Veränderung an Tag 60 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ LS mean (SE) ⁵⁾ | 37 (73) -9,81 (5,78) | 37 (77) -5,66 (5,00) |
| LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾ | -4,15 [-16,11; 7,80]; 0,4904 | |
| Subskala Symptomkonsequenzen | | |
| Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 46 (90) 29,30 (22,64) | 42 (88) 30,90 (26,21) |
| Veränderung an Tag 60 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ LS mean (SE) ⁵⁾ | 37 (73) -3,20 (3,46) | 37 (77) -5,00 (2,98) |
| LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾ | 1,80 [-5,32; 8,92]; 0,6158 | |

| Studie EASE¹⁾ Leuven Itch Scale²⁾ | Birkenrinden- extrakt N = 51³⁾ | Kontrolle N = 48³⁾ |
|---|--|--|
| Subskala Symptombelastung | | |
| Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 46 (90) 43,91 (30,29) | 42 (88) 42,38 (32,14) |
| Veränderung an Tag 60 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ LS mean (SE) ⁵⁾ | 37 (73) -7,21 (4,63) | 37 (77) -2,86 (4,02) |
| LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾ | -4,35 [-13,95; 5,25]; 0,3692 | |
| Subskala Symptomlokalisierung | | |
| Baseline n (%) ⁴⁾ MW (SD) | 46 (90) 36,29 (24,90) | 42 (88) 34,25 (25,67) |
| Veränderung an Tag 60 im Vergleich zu Baseline n (%) ⁴⁾ LS mean (SE) ⁵⁾ | 37 (73) -2,02 (3,82) | 37 (77) -1,11 (3,28) |
| LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾ | -0,91 [-8,73; 6,91]; 0,8167 | |

¹⁾ Datenschnitt: 11.06.2020.

²⁾ Skala 0–100. Eine höhere Punktzahl repräsentiert einen stärkeren Juckreiz.

³⁾ FAS-Population ohne Personen mit EB simplex (n = 1 pro Behandlungsarm), Altersklasse ≥ 14 Jahre.

⁴⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung. %-Anteil bezogen auf die FAS-Population der Altersklasse ≥ 14 Jahre ohne Personen mit EB simplex.

⁵⁾ Stratifizierte Analyse: ANCOVA mit Behandlungsgruppe, EB-Ausprägung und Zielwundengröße zu Baseline als feste Effekte und Baseline-Wert als Kovariate.

Abkürzungen: ANCOVA: Analysis of Covariance; EB: Epidermolysis bullosa; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler