

Tragende Gründe

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

Vom 16. Februar 2023

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Birkenrindenextrakt (Filsuvez) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten	11
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Birkenrindenextrakt eingesetzt werden können	13
3.	Bürokratiekostenermittlung	13
4.	Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

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

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

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Birkenrindenextrakt nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Birkenrindenextrakt (Filsuvez) gemäß Fachinformation

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Birkenrindenextrakt wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung Daten der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten, zulassungsbegründende Phase-III-Studie BEB-13 (im nachfolgenden Studie EASE) vor. In der Studie wurden 223 Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 4 Jahren mit Epidermolysis bullosa (EB), der diagnostizierten Subtypen dystropher EB, junktionaler EB und Kindler-EB, sowie akuten EB-bedingten Wunden, welche weniger als 9 Monate alt sind, eine Mindestgröße von 10 cm² und keine Zeichen einer lokalen Infektion aufweisen, eingeschlossen. Es waren Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die 7 Tage vor Studieneinschluss eine systemische Antibiose und 30 Tage vor Studieneinschluss eine topische bzw. systemische Kortikosteroid-Therapie erhalten haben.

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

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

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

Mortalität

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

Morbidität

vollständiger Wundverschluss

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

Der Endpunkt Wundverschluss war in der Studie EASE definiert als das erste Auftreten einer vollständigen Reepithelisierung ohne Exsudat der prädefinierten EB-Zielwunde und bezieht sich auf den Wundstatus der EB-Zielwunde, welche zu Baseline basierend auf den Zielwundenkriterien (oberflächliche Wunde mit einer Größe von 10–50 cm² und einem Alter von ≥ 21 Tagen bis < 9 Monaten, nicht im Anogenitalbereich liegend) ausgewählt wurde. Alle Wunden, die den Zielwundenkriterien entsprachen, wurden zu Baseline hinsichtlich Größe, Lokalisation und Alter im sogenannten Body Chart erfasst sowie nach standardisierten Vorgaben fotografiert.

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

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

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

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

Eine Tipping-Point-Analyse der primären Analyse zeigt, dass die Effektschätzung mit Unsicherheiten behaftet ist. Je nach Szenario war das Ergebnis dieses Endpunktes bereits beim Ersetzen von einer Person und spätestens von drei Personen nicht mehr signifikant. Für einen Großteil der in der primären Analyse erfassten Wundverschlüsse konnte keine Bestätigung nach 7 Tagen im Rahmen der supportiven Analyse dokumentiert werden. Das Verzerrungspotential dieser supportiven Analyse nach 7 Tagen ist aufgrund eines hohen

Anteils fehlender Werte und des deutlichen Unterschieds zwischen den Gruppen in den fehlenden Werten hoch und die Aussagekraft des Ergebnisses entsprechend eingeschränkt.

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

Wundstatus - Veränderung der EB-Zielwundengröße

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

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

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

Gesamtwundbelastung

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

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

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

Wundinfektion

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

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

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

Häufigkeit des Wundauflagenwechsels

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

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

Schmerz

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

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

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

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

Juckreiz

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

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

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

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

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

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

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

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

Schlafbeeinträchtigung

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

In der Studie EASE wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 14 Jahren 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).

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

Lebensqualität

Bezüglich der Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

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

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

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

Gesamtbewertung

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

In der Studie EASE traten keine Todesfälle auf.

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

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

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

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

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorgelegte Studie EASE liegt auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene wird jedoch für einen großen Teil der Endpunkte (insbesondere

Wundverschluss, Juckreiz, Schmerz, Schlafbeeinträchtigung) aufgrund von fehlenden Werten in der Auswertung zu Tag 90 das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

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

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

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz der Epidermolysis bullosa im deutschen Versorgungskontext insgesamt mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt liegt die vom pharmazeutischen

Unternehmer ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten auf Basis der vorgelegten Literatur in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/filsuvez-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

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

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

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

Verbrauch:

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

Der Wirkstoff Birkenrindenextrakt wird in Abhängigkeit von der Wundoberfläche dosiert. Laut Fachinformation sollte das Gel entweder mit einer Dicke von etwa 1 mm direkt auf die Wundoberfläche aufgetragen und mit einer sterilen, nicht haftenden Wundaufgabe abgedeckt

oder so auf die Wundauflage aufgetragen werden, dass das Gel direkten Kontakt zur Wunde hat. Dabei sollte das Gel nicht sparsam aufgetragen werden.

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Birkenrindenextrakt	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Birkenrindenextrakt	30 Tuben GEL	10 243,19 €	2,00 €	997,20 €	9243,99 €
Abkürzungen: GEL = Gel					

Stand Lauer-Tabax: 1. Februar 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

werden nicht abgebildet.

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

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

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 9. Januar 2023 statt.

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

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken