

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Filsuvez Gel (Filsuvez[®])

Amryt Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	19

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSAP	Body Surface Area Percentage (prozentualer Anteil der Körperoberfläche)
DDEB	Dominante dystrophe Epidermolysis bullosa
DEB	Dystrophe Epidermolysis bullosa
EASE	Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa
EB	Epidermolysis bullosa
EBS	Epidermolysis bullosa simplex
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
JEB	Junktionale Epidermolysis bullosa
PTW	Partial thickness wound
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amryt Pharma GmbH
Anschrift:	Streiflingsweg 4 75223 Niefern - Öschelbronn

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Amryt Pharmaceuticals DAC
Anschrift:	45 Mespil Road Dublin 4 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Trockenextrakt aus Rinde von <i>Betula pendula/Betula pubescens</i> (Trockenextrakt aus Birkenrinde, quantifiziert auf 84 – 95 mg Triterpene als Summe berechnet aus Betulin, Betulinsäure, Erythrodiol, Lupeol und Oleanolsäure)
Handelsname:	Filsuvez®
ATC-Code:	D03AX13
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	34222
Pharmazentralnummer (PZN)	18190857
ICD-10-GM-Code	Q81.1: Epidermolysis bullosa atrophicans gravis Herlitz-Syndrom Q81.2: Epidermolysis bullosa dystrophica Q81.8: Sonstige Epidermolysis bullosa Q81.9: Epidermolysis bullosa, nicht näher bezeichnet
Alpha-ID	I120090: Epidermolysis bullosa atrophicans generalisata gravis I9163: Epidermolysis bullosa atrophicans gravis I120088: Epidermolysis bullosa junctionalis vom Typ Herlitz I120091: Epidermolysis bullosa junctionalis vom Typ Herlitz-Pearson I91446: Epidermolysis bullosa letalis I81857: Herlitz-Syndrom I125116: JEB-H [Junktionale Epidermolysis bullosa Typ Herlitz] I120089: Junktionale Epidermolysis bullosa Typ Herlitz

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>I126526: Akrale dystrophe Epidermolysis bullosa</p> <p>I119992: Dermolytische Epidermolysis bullosa</p> <p>I128907: Dominante dystrophe Epidermolysis bullosa, isolierter Nagelbefall</p> <p>I119993: Dystrophe Epidermolysis bullosa</p> <p>I127918: Dystrophe Epidermolysis bullosa inversa</p> <p>I9164: Epidermolysis bullosa dystrophica</p> <p>I126527: Generalisierte autosomal-dominante dystrophe Epidermolysis bullosa</p> <p>I131197: Generalisierte intermediäre autosomal-rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa</p> <p>I75670: Pasini-Krankheit</p> <p>I81965: Pasini-Syndrom</p> <p>I126525: Prätibiale dystrophe Epidermolysis bullosa</p> <p>I126523: Pruriginöse dystrophe Epidermolysis bullosa</p> <p>I126528: Schwere generalisierte rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa</p> <p>I126522: Transiente bullöse Dermolyse des Neugeborenen</p> <p>I126524: Zentripetale rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa</p> <p>I25821: Bulla acantholytica</p> <p>I131194: Carmi-Syndrom</p> <p>I131196: Epidermolysis bullosa junctionalis inversa</p> <p>I131195: Epidermolysis bullosa progressiva</p> <p>I131192: Generalisierte intermediäre junktionale Epidermolysis bullosa</p> <p>I75624: Goldscheider-Krankheit</p> <p>I129056: JEB-nH [Junktionale Epidermolysis bullosa Typ non-Herlitz]</p> <p>I130016: JEB-nH loc [Lokalisierte junktionale Epidermolysis bullosa Typ non-Herlitz]</p> <p>I131193: Junktionale Epidermolysis bullosa mit Pylorusatresie</p> <p>I129057: Junktionale Epidermolysis bullosa Typ non-Herlitz</p> <p>I28530: Epidermolysis bullosa</p> <p>I81727: Epidermolysis-bullosa-Syndrom</p>
--	--

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa bei Patienten ab 6 Monaten	Nicht zutreffend

^a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
^b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 23.02.2011 wurde eine Orphan Drug Designation (EU/3/10/845) für Birkenrindenextrakt (Arzneimittlextrakt-Verhältnis 0,1 – 0,2:1, Extraktionsmittel n-Heptan), zur Behandlung von Epidermolysis bullosa (EB) durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) ausgewiesen. Dieser Status wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens am 26.04.2022 bestätigt.

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

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der interventionellen, doppelblinden, kontrollierten Phase 3 Zulassungsstudie „Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa“ (EASE). Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Filsuvez Gel im Vergleich zu Kontrollgel bei Patienten mit dystropher und junktionaler EB ab der Geburt. Der jüngste in die Studie eingeschlossene Patient war 6 Monate alt, dementsprechend ist die Anwendung von Filsuvez Gel gemäß Fachinformation erst ab diesem Alter vorgesehen.

Patienten unter Filsuvez Gel-Therapie zeigten statistisch signifikant häufiger einen ersten vollständigen Verschluss der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen. Dies war unabhängig von der verwendeten Auswertungsart (klinische Beurteilung [RR: 1,44 [1,013; 2,051]; **p = 0,0422**], Patientenbeurteilung [RR: 1,45 [1,046; 2,019]; **p = 0,0259**] sowie verblindete Beurteilung von Wundfotografien [RR: 1,46 [1,033; 2,077]; **p = 0,0323**]). Ein fortschreitender Verschluss der oberflächlichen EB-Wunden stellt einen Vorteil für EB-Patienten dar, da die Krankheitsbelastung der EB aufgrund der beschleunigten Wundheilung über die Zeit abnimmt. Es besteht ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Außerdem litten Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren nach Filsuvez Gel-Behandlung unter statistisch signifikant geringeren prozeduralen Schmerzen während des Wundauflagenwechsels verglichen zu mit Kontrollgel behandelten Patienten (Hedges` g: -0,37 [-0,694; -0,054]; **p = 0,0219**) gemäß Wong-Baker FACES[®] Pain Rating Scale. Der mit dem Wundauflagenwechsel assoziierte Schmerz belastet Patienten (bei denen es sich meist um Kinder handelt), substanziell. Weniger prozedurale Schmerzen verringern somit die Belastung durch die Erkrankung und verbessern die Lebensqualität der Patienten.

Die Untersuchung der Häufigkeit des Wundauflagenwechsels zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Filsuvez Gel gegenüber Kontrollgel in Bezug auf eine Reduktion der Anzahl der Wundauflagenwechsel (Hedges` g: -0,35 [-0,621; -0,070]; **p = 0,0139**). Die Verringerung der Anzahl der Wundauflagenwechsel nach Behandlung mit Filsuvez Gel aus der doppelblinden Studienphase setzte sich auch in der Open-Label-Phase der EASE Studie fort (Daten siehe Anhang 4-G).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Weiterhin zeigte sich eine Abnahme des Juckreizes gegenüber Baseline in der Studie (kein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Kontrollgel). Eine Reduktion des Juckreizes verbessert zusammen mit einem verringerten Schmerz die Lebensqualität der Patienten.

Mit Filsuvez Gel-behandelte Wunden wiesen außerdem weniger und weniger schwerwiegende Wundinfektionen der Zielwunde auf als mit Kontrollgel behandelte Wunden (numerischer Vorteil, nicht statistisch signifikant).

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

Hinsichtlich der Sicherheit von Filsuvez Gel konnten keine relevanten Unterschiede im Vergleich zu Kontrollgel beobachtet werden.

Für Filsuvez Gel ergibt sich in der Zusammenfassung daher ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa bei Patienten ab 6 Monaten.	Ja
^a : Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b : Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

Der Zusatznutzen von Filsuvez Gel basiert auf einem klinisch relevanten Effekt auf den Wundverschluss (gemessen anhand des ersten vollständigen Verschlusses der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen) sowie weiteren statistisch signifikanten Effekten für die patientenrelevanten Endpunkte „Schmerz“ (insbesondere bezüglich des prozeduralen Schmerzes) und „Häufigkeit des Wundauflagenwechsels“ innerhalb der Dimension Morbidität zugunsten von Filsuvez Gel.

Es zeigt sich eine positive Beeinflussung des Wundverschlusses von oberflächlichen EB-Wunden durch Filsuvez Gel. Außerdem zeigte sich ein numerischer Vorteil von Filsuvez Gel in Bezug auf ein selteneres Auftreten und einen geringeren Schweregrad von Wundinfektionen der Zielwunde. Weiterhin ließen sich insgesamt eine Reduktion des Juckreizes und der Wundbelastung (gemessen anhand des BSAP) gegenüber Baseline im Verlauf der Behandlung mit Filsuvez Gel beobachten. Das häufigere Auftreten eines Wundverschlusses innerhalb von 45 Tagen sowie die Reduktion des BSAP gegenüber Baseline spiegeln sich in der reduzierten Anzahl der Wundauflagenwechsel und durch die Patienten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

berichtete geringere Schmerzen wider. Weiterhin lässt sich sagen, dass hinsichtlich der Sicherheit keine relevanten oder statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Kontrollgel auftraten und das allgemeine Sicherheitsprofil von Filsuvez Gel bei Patienten mit junktionaler EB (JEB) und dystropher EB (DEB) im Alter von über 6 Monaten durch die EMA als akzeptabel eingestuft wurde. Zusammengefasst stellen die beobachteten Effekte von Filsuvez Gel einen relevanten Vorteil für Patienten und einen entsprechenden Zusatznutzen für die Patienten dar.

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

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Epidermolysis bullosa umfasst eine Gruppe seltener und unheilbarer Genodermatosen. Sie zeichnen sich durch mukokutane Fragilität sowie Blasenbildung in Folge minimaler mechanischer Einwirkung aus. Als Ursache der EB gelten aktuell Mutationen in mindestens 16 Genen, welche meist für Ankerproteine der dermoepidermalen Junktionszone kodieren.

Ein Defekt dieser Ankerproteine führt zu einer Blasenbildung innerhalb der Haut, die – abhängig von der Lokalisation der defekten Proteine innerhalb der dermoepidermalen Junktionszone – unterschiedlich tief sein kann. Gemäß der aktuellen Klassifikation der EB kann basierend auf der Lokalisation der Blasenbildung die folgende Unterscheidung vorgenommen werden: EB simplex (EBS; intra-epidermale Separation der Haut); JEB (Separation der Haut innerhalb der Lamina lucida oder zentralen Basalmembranzzone); DEB (Separation unterhalb der Lamina densa oder dermale Separation); Kindler-EB (Separation auf Höhe unterschiedlicher Hautschichten, innerhalb der basalen Keratinozyten, auf Höhe der Lamina lucida oder unterhalb der Lamina densa).

Zielpopulation für Filsuvez Gel

Filsuvez Gel ist indiziert zur Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit DEB und JEB ab 6 Monaten.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Es gibt derzeit keine zugelassene Behandlung für EB-assoziierte Symptome. Die Therapie der EB erfolgt bislang nur symptombasiert. Dies bedingt einen hohen medizinischen Bedarf vor allem bei den Patienten, die unter einer schweren Verlaufsform leiden. Patienten mit EB leiden lebenslang unter einer sehr hohen Wundbelastung über lange Zeiträume, die mit Schmerzen und Juckreiz verbunden ist. Die Wundversorgung ist zeitintensiv und schmerzhaft.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insbesondere der regelmäßige Wechsel der Wundauflagen führt zu großen Schmerzen bei den betroffenen, häufig noch jungen Patienten. Dies hat auch psychische Konsequenzen wie Angstzustände, Depressionen und Schlaflosigkeit für die Patienten sowie ihre pflegenden Angehörigen. Dabei leiden 39,7 % der Patienten und 18,3 % der pflegenden Angehörigen unter einer behandlungsbedürftigen Depression. Ein schnellerer Wundverschluss kann dazu beitragen, dass die Beeinträchtigung der Patienten durch ihre Erkrankung vermindert wird. Somit können durch Filsuvez Gel Symptome wie Schmerzen oder Juckreiz, die die Lebensqualität der EB-Patienten beeinträchtigen, verringert werden.

Durch den Wirkmechanismus von Filsuvez Gel sind gleichermaßen positive Behandlungseffekte für JEB und DEB zu erwarten. Dies unterscheidet Filsuvez Gel von potenziellen Gentherapien, welche *per definitionem* auf die Reparatur der mangelhaften Kodierung des dysfunktionalen Proteins ausgerichtet und somit für jeden spezifischen Genotyp individuell entwickelt werden müssen. Das bedeutet, dass Filsuvez Gel für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet einen bisher unerreichten Nutzen bietet, da mit der Anwendung die Krankheitsbelastung der EB durch die beschleunigte Wundheilung über die Zeit abnimmt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa bei Patienten ab 6 Monaten.	274 – 855
^a : Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa bei Patienten ab 6 Monaten.	Patienten ab 6 Monaten mit oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit DEB und JEB	gering	274 – 855
^a : Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; JEB: Junktionale Epidermolysis bullosa				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa bei Patienten ab 6 Monaten	Patientenindividuell unterschiedlich
A	Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa bei Patienten ab 6 Monaten, medianer Verbrauch aus gesamter Studienphase ^b	72.950,21 € ^c
<p>^a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>^b: Die Jahrestherapiekosten wurden basierend auf der Packungsgröße à 30 Tuben berechnet, da es sich hierbei um die wirtschaftlichste Packungsgröße handelt.</p> <p>^c: Aufgrund des patientenindividuellen Charakters des Verbrauches wird ergänzend der mediane Verbrauch an Filsuvez Gel aus der gesamten Studienphase (d. h. der Doppelblindphase zuzüglich der in die Open-Label-Phase übergegangenen Patienten der Studie EASE) herangezogen. Der monatliche Tuben-Verbrauch wurde hierfür auf ein Jahr umgerechnet.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa bei Patienten ab 6 Monaten.	Filsuvez Gel (nicht zutreffend)	---	---
^a : Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; JEB: Junktionale Epidermolysis bullosa				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Gemäß der Fachinformation von Filsuvez Gel gelten folgende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Das Gel sollte 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 Wundaufgabe aufgetragen werden, dass das Gel direkten Kontakt zur Wunde hat. Das Gel sollte nicht sparsam aufgetragen werden. Es sollte nicht eingerieben werden. Das Gel sollte bei jedem Verbandwechsel erneut aufgetragen werden. Wenn die Symptome nach der Anwendung fortbestehen oder sich verschlimmern, oder wenn Wundkomplikationen auftreten, sollte der Zustand des Patienten vor der Fortsetzung der Behandlung umfassend klinisch beurteilt und danach regelmäßig neu bewertet werden.

Es sind keine Dosisanpassungen für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, ältere Patienten und Kinder und Jugendliche notwendig. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Filsuvez® bei Kindern im Alter unter 6 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen.

Filsuvez® sollte auf die gereinigten Wunden aufgetragen werden. Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung am Auge bestimmt und sollte nicht auf Schleimhäute aufgetragen werden. Jede Tube ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Eine Behandlung ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Die Fachinformation enthält weiterführende Angaben in Bezug auf besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu folgenden Aspekten: Überempfindlichkeit, Wundinfektion, Plattenepithelkarzinom und andere Hautkrebsarten, Anwendung bei dominanter dystropher EB (DDEB) und junctionaler EB (JEB), Birkenpollenallergie und unbeabsichtigter Kontakt mit den Augen.

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Andere topische Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig mit Filsuvez®, sondern, je nach klinischer Notwendigkeit, nacheinander oder abwechselnd angewendet werden.

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Filsuvez® bei Schwangeren vor. Da die systemische Exposition durch Filsuvez® zu vernachlässigen ist, wird davon ausgegangen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dass während einer Schwangerschaft keine Wirkungen auftreten. Filsuvez[®] kann während der Schwangerschaft angewendet werden. Filsuvez[®] kann während der Stillzeit angewendet werden, es sei denn, die Behandlung erfolgt im Brustbereich. Es sind keine Auswirkungen auf die menschliche Fertilität zu erwarten. Filsuvez[®] hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Wundkomplikationen (bei 11,6 % der Patienten mit EB und 2,9 % der Patienten mit anderen oberflächlichen Wunden (partial thickness wounds, PTW)), Reaktionen an der Applikationsstelle (bei 5,8 % der Patienten mit EB), Wundinfektionen (bei 4,0 % der Patienten mit EB), Pruritus (bei 3,1 % der Patienten mit EB und 1,3 % der Patienten mit anderen PTW), Hautschmerzen (bei 2,5 % der Patienten mit anderen PTW) und Überempfindlichkeitsreaktionen (bei 1,3 % der Patienten mit EB). Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede bei den Reaktionen, die bei Patienten mit EB im Vergleich zu Patienten mit anderen PTW berichtet wurden.

Eine Überdosierung von Filsuvez[®] ist unwahrscheinlich. Zur versehentlichen Einnahme von Filsuvez[®] liegen keine Daten vor.