

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung 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

Dossierbewertung vom 1. Dezember 2022

Datum des Amendments: 25. Januar 2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund	5
2 Fragestellung	6
3 Liste der verwendeten Quellen	6
4 Ergebnisse.....	7
4.1 Einschätzung zu den vom pU nachgereichten Informationen	7
4.1.1 Daten zum Vergleich der Ereignisraten der drei Beurteilungsverfahren für den Endpunkt „Erster vollständiger Verschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen“	7
4.1.2 Fehlende Werte für den Endpunkt „Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (45 Tage, klinische Beurteilung)“	8
4.1.3 Daten zur Wundfläche zusätzlicher und weiterer Wunden	9
4.1.4 Ergebnisse zu den UE-Gesamtraten der Studie EASE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse	10
4.2 Ergebnisse zum Skin Activity Score des EBDASI und zur Häufigkeit des Wundauflagenwechsels	10
4.2.1 EB-Aktivität anhand des Skin Activity Scores des Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index	10
4.2.2 Häufigkeit des Wundauflagenwechsels.....	11
Referenzen	12

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Ereignisraten der drei Beurteilungsverfahren zum ersten vollständigen Wundverschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen; Studie EASE.....	7
Tabelle 2: Wundverschluss der EB-Zielwunde; Studie EASE.....	9
Tabelle 3: Skin Activity Score des EBDASI; Studie EASE.....	10
Tabelle 4: Häufigkeit des Wundauflagenwechsels; Studie EASE	11

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
CCC	Confirmation of Complete Closure
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
EB	Epidermolysis bullosa
EBDASI	Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index
EMA	European Medicines Agency
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LLT	Low Level Term/s
LS	Least Squares (kleinste Quadrate)
MW	Mittelwert
N	Anzahl
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

1 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.

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.

Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie EASE für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Birkenrindenextrakt in der Behandlung von Wunden bei EB.

Die Nutzenbewertung wurde 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. Eine mündliche Anhörung fand am 9 Januar 2023 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Der pU reichte mit seiner Stellungnahme zu verschiedenen in der Nutzenbewertung kritisch diskutierten Aspekten zusätzliche Informationen ein. Der Unterausschuss Arzneimittel bat um eine Bewertung dieser eingereichten Informationen hinsichtlich der in der Nutzenbewertung beschriebenen Unsicherheiten.

Zudem beauftragte der Unterausschuss Arzneimittel die Darstellung und Bewertung der Ergebnisse zu den Endpunkten Skin Activity Score des EBDASI und „Häufigkeit des Wundauflagenwechsels“.

2 Fragestellung

Es wird eine ergänzende Bewertung folgender im Stellungnahmeverfahren eingereichten Informationen in Bezug auf die in der Nutzenbewertung beschriebenen Unsicherheiten durchgeführt.

1. Daten zum Vergleich der Ereignisraten der drei Beurteilungsverfahren für den Endpunkt „Erster vollständiger Verschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen“
2. Fehlende Werte für den Endpunkt „Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen, klinische Beurteilung“
3. Daten zur Wundfläche zusätzlicher und weiterer Wunden
4. Ergebnisse zu den UE-Gesamtraten der Studie EASE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse

Des Weiteren werden mit diesem Amendment die mit dem Dossier vorgelegten Ergebnisse zum Skin Activity Score des EBDASI und zur Häufigkeit des Wundauflagenwechsels in der Studie EASE dargestellt und bewertet.

3 Liste der verwendeten Quellen

- Stellungnahme des pU [3]
- Dossier des pU [1]
- Studienbericht der Studie EASE [2]

4 Ergebnisse

4.1 Einschätzung zu den vom pU nachgereichten Informationen

4.1.1 Daten zum Vergleich der Ereignisraten der drei Beurteilungsverfahren für den Endpunkt „Erster vollständiger Verschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen“

In der Studie EASE wurde der Wundverschluss anhand von drei Erhebungsmethoden bestimmt:

- basierend auf einer klinischen Untersuchung durch geschultes Prüfpersonal,
- durch eine Beurteilung der EB-Zielwunde hinsichtlich Wundverschluss bzw. Wundgröße anhand der Fotodokumentation durch zwei unabhängige Personen des Prüfpersonals,
- durch Einschätzung der Patientin bzw. den Patienten.

Für die Nutzenbewertung wurde aus den drei Beurteilungsverfahren die klinische Beurteilung zum Wundverschluss als geeignetste Erhebungsmethode unter Abwägung aller Aspekte der Operationalisierung eingeschätzt und entsprechende Ergebnisse dargestellt. Hinsichtlich der Patientenbeurteilung wurden Unsicherheiten hinsichtlich der Validität adressiert, in wieweit Patientinnen und Patienten eine vollständige Reepithelisierung valide erheben können, da keine Informationen zu Schulungen oder vorgegebenen Beurteilungskriterien des Wundverschlusses für die Betroffenen vorlagen.

Der pU weist in seiner Stellungnahme darauf hin, dass eine offene Wunde deutlich von einer vollständig reepithelisierten Wunde zu unterscheiden sei und dass die Betroffenen aufgrund ihrer Erfahrungen in der Lage seien, jegliche Veränderung der Wunde und der umgebenden Haut zu erkennen. Zur Unterstützung seiner Argumentation vergleicht der pU die Beurteilungsergebnisse der drei Erhebungsmethoden zum ersten vollständigen Wundverschluss innerhalb von 45 Tagen der Studie EASE (Tabelle 1). Entgegen der Angabe in der Stellungnahme handelt es sich dabei nicht um einen bestätigten Wundverschluss. Die ermittelte prozentuale Übereinstimmung der drei Beurteilungen beträgt 81 %.

Tabelle 1: Vergleich der Ereignisraten der drei Beurteilungsverfahren zum ersten vollständigen Wundverschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen; Studie EASE

Studie EASE ¹⁾ Parameter	Birkenrindenextrakt N = 109 ²⁾	Kontrolle N = 114 ²⁾
Klinische Beurteilung		
Ja	45 (41)	33 (29)
Nein	64 (59)	81 (71)
Fotografische Beurteilung		
Ja	45 (41)	32 (28)
Nein	64 (59)	82 (72)
Patientenbeurteilung		
Ja	45 (41)	31 (27)
Nein	64 (59)	83 (73)
Gleichheit in allen drei Beurteilungen		

Studie EASE ¹⁾ Parameter	Birkenrindenextrakt N = 109 ²⁾	Kontrolle N = 114 ²⁾
Ja	88 (81)	92 (81)
Nein	21 (19)	22 (19)

¹⁾ Datenschnitt: 11.06.2020.

²⁾ FAS-Population.

Die Ergebnisse dieses Vergleiches verdeutlichen die zu erwartende Korrelation zwischen Beurteilungsmethoden. Der Vergleich ist jedoch nicht geeignet, potentielle Limitationen in Validität der Patientenerhebung auszuräumen. Daten aus der Interventionsstudie, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, werden grundsätzlich nicht als geeignete Daten zur Beurteilung der Validität der jeweiligen Endpunkte angesehen. Zudem ist die prozentuale Übereinstimmung kein geeignetes Maß zur Beurteilung der Reliabilität, da sie die Übereinstimmung aufgrund des Zufalls nicht berücksichtigt. Die inhaltliche Argumentation, dass Betroffenen einen Wundverschluss erkennen können, kann aus methodischer Sicht nicht beurteilt werden.

Unabhängig von der Frage der Validität wird darauf hingewiesen, dass sich aus der Patientenbeurteilung des Wundverschlusses keine über die klinische Bewertung hinausgehenden Informationen ableiten lassen. Zudem liegen für die Ergebnisse des Wundverschlusses gemäß Patientenbeurteilung keine weiterführenden Informationen (Bestätigung des Befundes, Zeit bis erster Wundverschluss) vor.

Insgesamt ergeben sich aus den vorgelegten Daten keine neuen Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung. Die Einschätzung zum Wundverschluss gemäß klinischer Beurteilung als im vorliegenden Fall geeignetste Erhebungsmethode bleibt bestehen.

4.1.2 Fehlende Werte für den Endpunkt „Erster vollständiger Verschluss der Zielwunde (45 Tage, klinische Beurteilung)“

Fehlende Werte wurden in der primären Analyse zum ersten vollständigen Verschluss der EB-Zielwunde innerhalb von 45 Tagen gemäß klinischer Beurteilung der Studie EASE als Nonresponse gewertet. In der Nutzenbewertung wurde angemerkt, dass der Anteil an fehlenden Daten nicht nachvollziehbar war und Gründe für fehlende Werte nicht vorlagen. Ob eine systematische Verzerrung aufgrund von fehlenden Werten besteht, konnte aufgrund der fehlenden Informationen nicht beurteilt werden. Die Ergebnisse der Tipping-Point-Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des Effektes fehlender Werte deuten auf eine mangelnde Robustheit des Ergebnisses hin.

Die vom pU nachgereichten Daten zeigen, dass die Unterschiede im Anteil der Personen ohne Ereignis eines Wundverschlusses aus der tatsächlich erhobenen Nonresponse (kein Verschluss der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen bei vollständiger Beobachtung: 42 % vs. 55 %, vgl. Tabelle 2) resultieren und der Anteil an fehlenden Werten zwischen den Behandlungsgruppen im Wesentlichen vergleichbar ist. Aufgrund dieser Informationen ist nicht von einer systematischen Verzerrung des Effektschätzers aufgrund fehlender Daten auszugehen. Das Verzerrungspotential für diese Analyse wird als niedrig bewertet. Die Ergebnisse der Tipping-Point-Analyse sind im Sinne einer Unsicherheit in der Effektschätzung zu interpretieren.

Tabelle 2: 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)	33 (29)
Wertung als Non-Response, n (%)	64 (59)	81 (71)
Abbruch aufgrund Entscheidung des Arztes	1 (1)	0
Abbruch wegen zukünftiger Nutzung unerlaubter Medikamente	1 (1)	0
Einschlusskriterien nicht erfüllt, an Tag 2 ausgeschlossen	1 (1)	2 (2)
Kein Verschluss der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen, alle Studienvisiten vorhanden	46 (42)	63 (55)
Kein Verschluss der Zielwunde innerhalb von 45 Tagen, mindestens eine Studienvisite fehlt	15 (14)	16 (14)
Relatives Risiko für Wundverschluss [95%-KI]; p-Wert ³⁾	1,44 [1,01; 2,05]; 0,041	

¹⁾ Datenschnitt: 11.06.2020

²⁾ FAS-Population.

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

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

Hinweis zur supportiven Analyse des ersten vollständigen Wundverschlusses innerhalb von 45 Tagen, der durch eine zweite Beobachtung nach 7 Tagen bestätigt wird

Für einen Großteil der in der primären Analyse erfassten Wundverschlüsse konnte keine Bestätigung nach 7 Tagen im Rahmen der supportiven Analyse dokumentiert werden (siehe Nutzenbewertung Tabelle 12). Nach Informationen des pU aus der Stellungnahme und der mündlichen Anhörung war dies in der geringen Teilnahme an der Confirmation of complete closure (CCC)-Visite begründet, welche bei Feststellung des Wundverschlusses nach 7 Tagen terminiert wurde.

Die Teilnehmerate an der CCC-Visite unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen. So haben im Interventionsarm 30 von 45 Personen (67 %), bei denen ein klinisch festgestellter Wundverschluss dokumentiert war und im Kontrollarm 13 von 33 Personen (39 %) mit klinisch festgestelltem Wundverschluss an der CCC-Visite teilgenommen. Aufgrund des dadurch resultierenden hohen Anteils fehlender Werte und des deutlichen Unterschieds zwischen den Gruppen in den fehlenden Werten ist das Verzerrungspotential für das Ergebnis dieser supportiven Analyse hoch und die Aussagekraft des Ergebnisses entsprechend eingeschränkt.

4.1.3 Daten zur Wundfläche zusätzlicher und weiterer Wunden

In der Nutzenbewertung wurden neben der Analyse zur Infektion der Zielwunde zusätzlich die deskriptiven Daten zur Infektion zusätzlicher Wunden, die den Zielwundenkriterien entsprachen und anderer Wunden, die den Zielwundenkriterien nicht entsprachen, dargestellt. Dabei wurde darauf hingewiesen, dass die Interpretation der Ergebnisse eingeschränkt ist, da nicht alle Untersuchten zusätzliche Wunden aufwiesen bzw. unklar ist, wie viele Personen von anderen Wunden betroffen waren.

Vor diesem Hintergrund reichte der pU Daten zur Wundfläche für beide Behandlungsarme ein. Die Daten beziehen sich auf die Gesamtwundfläche (in cm²) abzüglich der Fläche der EB-Zielwunde. Da heißt, dass in der Gesamtwundfläche zusätzliche und andere Wunden zusammengefasst abgebildet sind, während die Infektionsraten getrennt nach zusätzlichen und anderen Wunden ausgewertet wurden. Es liegen nach wie vor keine Informationen vor, ob jede/r Studienteilnehmende von anderen Wunden betroffen war und in welchem Ausmaß.

Damit adressieren die nachgereichten Informationen die Unsicherheiten in der Interpretation der Daten zur Infektion zusätzlicher und anderer Wunden nicht ausreichend. Vor dem Hintergrund der deskriptiven Auswertung sind die Unsicherheiten in der Interpretation von nachrangiger Bedeutung.

4.1.4 Ergebnisse zu den UE-Gesamtraten der Studie EASE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse

In der Studie EASE wurden Verschlechterungen des Wundstatus, die Vergrößerung der Wundfläche, Wundinfektion und die Wiederöffnung der Wunde als UE erfasst. SUE, die mit der Grunderkrankung in Verbindung standen, wurden nicht als SUE gewertet.

Der pU legte mit seiner Stellungnahme Auswertungen zu aggregierten Daten der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse vor, wobei die ermittelten Ereignisraten der schweren UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse mit den unbereinigten Ereignisraten identisch waren.

Erkrankungsbezogene Ereignisse definierte der pU über eine Liste sogenannter Anticipated Adverse Events, die als Low Level Terms (LLT) im Studienprotokoll festgelegt waren. Die Zusammenstellung der LLT-Liste basierte gemäß Angaben des pU in der Stellungnahme auf Informationen zur Krankheitslast bei EB aus einer Publikation zur Entwicklung eines Scoring-Instruments und auf UE aus zwei klinischen Studien zu Arzneimitteln. Basierend auf diesen Informationen ist davon auszugehen, dass die LLT-Liste der Anticipated Adverse Events nicht nur krankheitsbezogene Ereignisse umfasst. Daher wird die vorliegende Operationalisierung der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse für die Nutzenbewertung insgesamt als nicht geeignet angesehen.

4.2 Ergebnisse zum Skin Activity Score des EBDASI und zur Häufigkeit des Wundauflagenwechsels

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

Tabelle 3: Skin Activity Score des EBDASI; Studie EASE

Studie EASE ¹⁾ Skin Activity Score des EBDASI	Birkenrinden- extrakt N = 109 ²⁾	Kontrolle N = 114 ²⁾
Skin Activity Score ³⁾ zu Baseline		
n (%) ⁴⁾	108 (99,1)	113 (99,1)
MW (SD)	19,6 (11,26)	19,6 (12,55)

Studie EASE¹⁾ Skin Activity Score des EBDASI	Birkenrinden- extrakt N = 109 ²⁾	Kontrolle N = 114 ²⁾
Veränderung des Skin Activity Scores im Vergleich zu Baseline an Tag 90		
n (%) ⁴⁾	84 (77,1)	85 (74,6)
LS mean (SE)	-0,44 (0,90)	-0,56 (0,85)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾	0,12 [-1,58; 1,83]; 0,887	

¹⁾ Datenschnitt: 11.06.2020.

²⁾ FAS-Population.

³⁾ Skala von 0-100. Höhere Werte drücken eine größere Wundbelastung aus.

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

⁵⁾ 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; EB: Epidermolysis bullosa; EBDASI: Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Das Verzerrungspotential des Ergebnisses zum Skin Activity Score wird aufgrund fehlender Werte als hoch bewertet.

4.2.2 Häufigkeit des Wundauflagenwechsels

Tabelle 4: Häufigkeit des Wundauflagenwechsels; Studie EASE

Studie EASE¹⁾ Häufigkeit des Wundauflagenwechsel	Birkenrinden- extrakt N = 109 ²⁾	Kontrolle N = 114 ²⁾
Häufigkeit des Wundauflagenwechsel pro Woche zu Baseline		
n (%) ³⁾	106 (97,2)	112 (98,2)
MW (SD)	4,81 (1,97)	5,04 (1,96)
Veränderung in der Häufigkeit des Wundauflagenwechsel pro Woche im Vergleich zu Baseline an Tag 90		
n (%) ³⁾	101 (92,7)	105 (92,1)
LS mean (SE)	-0,65 (0,21)	-0,03 (0,20)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	-0,62 [-1,03; -0,22]; 0,0027	

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

Bei der vorliegenden Analyse handelt es sich um eine post-hoc Auswertung zum Wundauflagenwechsel. Dabei entspricht das verwendete statistische Auswertungsverfahren und -Modell der bei anderen kontinuierlich skalierten Variablen in der Studie EASE eingesetzten ANCOVA-Methode.

Das Verzerrungspotential dieses Endpunktes wird als niedrig bewertet.

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 2.0 [unveröffentlicht]. 2021.
3. **Amryt Pharma.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Birkenrindenextrakt/Filsuvez [unveröffentlicht]. 22.12.2022.
4. **Amryt Pharmaceuticals.** Filsuvez Gel [Fachinformation] [online]. 06.2022. [Zugriff: 06.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.