

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Filsuvez Gel (Filsuvez[®])

Amryt Pharma GmbH

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 31.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	37
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	37
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	39
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	42
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	44
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	46
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	47
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	49
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	50
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	51
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	51
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	56
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	57
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	58
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	62
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	62
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	63
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	64

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Eingeschlossene Publikationen aus der systematischen Literaturrecherche.....	20
Tabelle 3-2: Prognostizierte 5-Jahresentwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet	25
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-4: Herleitung der Zielpopulation von Filsuvez Gel	27
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	28
Tabelle 3-6: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der JEB und DEB	30
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	38
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	45
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	46
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	47
Tabelle 3-15: Nebenwirkungen	54
Tabelle 3-16: Liste wichtiger identifizierter und potenzieller Risiken, sowie fehlender Informationen	58
Tabelle 3-17: Pharmakovigilanzplan	58
Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung	59
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	63

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Humane Haut and Tiefe kutaner Wunden bei EB.	12
Abbildung 3-2: Klinische Präsentationen von EB.	16
Abbildung 3-3: Flussdiagramm der systematischen Recherche zur Epidemiologie der JEB und DEB.	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AG	Altersgruppen
AMP	Antimikrobielle Peptide
BSC	Best Supportive Care
COL17A1	Kollagen-Typ 17 α 1-Gen
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DDEB	Dominante dystrophe Epidermolysis bullosa
DEB	Dystrophe Epidermolysis bullosa
DEBRA	Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EASE	Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa
EB	Epidermolysis bullosa
EBCCOD	Epidermolysis Bullosa Clinical Characterization and Outcomes Datenbank
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EBS	Epidermolysis bullosa simplex
EC	European Commission (Europäische Kommission)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IFM	Immunfluoreszenz-Antigen-Mapping
IL-6	Interleukin 6
iscorEB	Instrument for Scoring Clinical Outcome of Research for Epidermolysis Bullosa
ITGA6	Integrin Subunit Alpha-6-Gen
ITGB4	Integrin Subunit Beta-4-Gen
IU	International Unit
JEB	Junktionale Epidermolysis bullosa

Abkürzung	Bedeutung
k. A.	Keine Angabe
KEB	Kindler Epidermolysis bullosa
LAMA3	Laminin Subunit Alpha-3-Gen
LAMB3	Laminin Subunit Beta-3-Gen
LAMC2	Laminin Subunit Gamma-2-Gen
MAH	Marketing Authorisation Holder (Zulassungsinhaber)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl Personen
NGF	Nerve Growth Factor
NGS	Next Generation Sequencing
PL	Package leaflet (Packungsbeilage);
PTW	Partial Thickness Wound (Oberflächliche Wunde)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RDEB	Rezessive dystrophe Epidermolysis bullosa
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SoC	Standard of Care
TE	Triterpen-Extrakt
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
TGF- β	Transforming Growth Factor- β
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet von Filsuvez Gel (Handelsname: Filsuvez®) umfasst die Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa (EB) bei Patienten ab 6 Monaten. Der pharmakologisch wirksame Bestandteil von Filsuvez Gel ist ein Trockenextrakt aus Birkenrinde, auch bezeichnet als Triterpen-Extrakt (TE) oder Birken-Triterpene [1].

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

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) [4].

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Filsuvez Gel basiert ausschließlich auf der Zulassungsstudie BEB-13 (EASE, Efficacy and safety of Oleogel-S10 in patients with Epidermolysis bullosa) [5]. Eine zVT wird daher nicht benannt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 28.04.2021 (Beratungsanforderung 2021-B-042) stattgefunden [6]. Da es sich bei Filsuvez Gel um ein Orphan Drug handelt, erfolgt die Bewertung anhand der Zulassungsstudie BEB-13 (EASE) [5]. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Filsuvez Gel werden die Ergebnisse der Studie im Modul 4 A präsentiert.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in diesem Abschnitt basieren auf der finalen Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 28.04.2021 [6]. Es wurden das SGB V, die VerFO des G-BA, die Fachinformation von Filsuvez[®], der European Public Assessment Report, die Orphan Drug Designation sowie der Maintenance Report des Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) als Quellen verwendet [1-4; 7].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amryt Pharmaceuticals DAC 2022. Fachinformation Filsuvez[®] - Stand Juni 2022.
2. European Medicines Agency (EMA) 2012. Public summary of opinion on orphan designation. Dry extract from Birch bark (DER 0.1-0.2:1), extraction solvent n-heptane 95% (V/V) for the treatment of epidermolysis bullosa.
3. European Medicines Agency (EMA) 2022. Orphan Maintenance Assessment Report. Dry extract from birch bark (DER 5-10 :1), extraction solvent n-heptane 95% (w/w) for the treatment of epidermolysis bullosa. EU/3/10/845.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. März 2022, in Kraft getreten am 25. Juni 2022. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf.
5. Amryt Pharma 2021. Clinical Study Report. Double-blind, Randomised, Vehicle-controlled, Phase III, Efficacy and Safety Study with 24-Month Open-Label Follow-Up

of Oleogel-S10 in Subjects with Inherited Epidermolysis Bullosa (EASE Study).
Version 1.0.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-042: Oleogel-S10 (Birken-Triterpene).
7. European Medicines Agency (EMA) 2022. European Public Assessment Report Filsuvez®.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Epidermolysis bullosa (EB) umfasst eine Gruppe seltener und derzeit unheilbarer Genodermatosen. Sie zeichnen sich durch mukokutane Fragilität sowie Blasenbildung in Folge minimaler mechanischer Einwirkung aus [1]. Als Ursache der EB gelten aktuell Mutationen in mindestens 16 Genen, welche zumeist für Ankerproteine der dermoepidermalen Junktionszone kodieren [2-5].

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 [6]. 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); Junktionale EB (JEB; Separation der Haut innerhalb der Lamina lucida oder der zentralen Basalmembranzzone); Dystrophe EB (DEB; Separation unterhalb der Lamina densa oder dermale Separation); Kindler-EB (KEB; Separation auf Höhe unterschiedlicher Hautschichten, innerhalb der basalen Keratinozyten, auf Höhe der Lamina lucida oder unterhalb der Lamina densa) [7].

Filsuvez Gel ist indiziert für Patienten ab 6 Monaten zur Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit JEB und DEB [8]. Diese leiden unter einer wiederkehrenden Blasenbildung der Haut infolge mechanischer Einwirkung, die mit akuten und persistierenden Wunden assoziiert ist [4]. Die EBS und KEB sind nicht Teil der Indikation von Filsuvez Gel und werden im Folgenden nicht näher betrachtet.

Die in Folge der Blasenbildung entstehenden Wunden werden anhand der Tiefe der betroffenen Hautschichten in oberflächliche und tiefe Wunden eingeteilt. Oberflächliche Wunden erstrecken sich nur über die ersten beiden Hautschichten, Epidermis und Dermis. Die meisten EB-Wunden erstrecken sich maximal bis in den oberen Teil der Dermis und sind somit oberflächliche Wunden [9]. Abbildung 3-1 zeigt die betroffenen Hautschichten und die Tiefe kutaner Wunden bei Patienten mit EB.

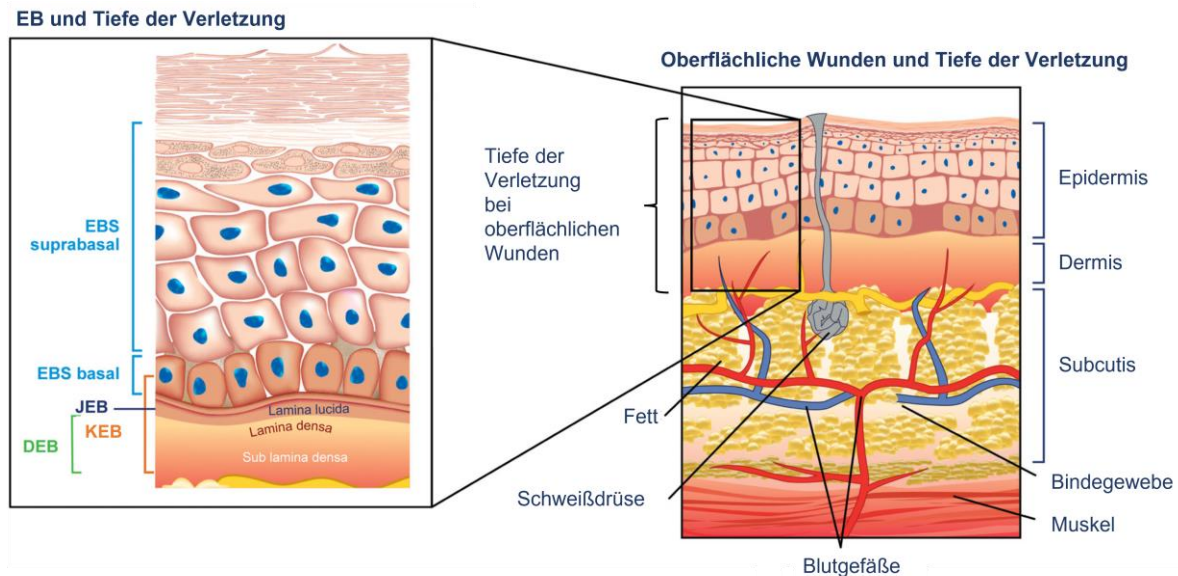


Abbildung 3-1: Humane Haut and Tiefe kutaner Wunden bei EB.

Die Abbildung zeigt die Beziehung zwischen der Tiefe der Verletzung bei oberflächlichen Wunden und EB. DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; EB: Epidermolysis bullosa; EBS: Epidermolysis bullosa simplex; JEB: Junctionale Epidermolysis bullosa; KEB: Kindler Epidermolysis bullosa. Modifiziert nach [10].

Pathogenese und klinische Merkmale

Die EB ist eine Genodermatose, die autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbt wird.

Die JEB wird autosomal-rezessiv vererbt. Eine Blasenbildung der Haut innerhalb der Lamina lucida der Basalmembran ist typisch für alle Ausprägungen der JEB, wobei die Schwere der mukokutanen Fragilität den Schweregrad der Defizienz der jeweils kodierten Proteine reflektiert. Die JEB wird anhand des Schweregrades der Erkrankung in zwei Haupttypen eingeteilt: die generalisierte schwere JEB und die generalisierte intermediäre JEB. Die häufigsten Ausprägungen der JEB resultieren insbesondere aus Mutationen in den Genen für Laminin-332 und Integrin- $\alpha 6\beta 4$ (*LAMA3*, *LAMB3* und *LAMC2* bzw. *ITGB4* und *ITGA6*) [7]. Auch Mutationen im Kollagen Typ XVII Gen (*COL17A1*) können eine JEB verursachen [7].

Die DEB wird sowohl autosomal-rezessiv als auch autosomal-dominant vererbt, wobei eine autosomal-rezessive Vererbung oft zu einem schwereren Verlauf führt. Die häufigsten Ausprägungen der DEB umfassen die lokalisierte dominante DEB (DDEB), die intermediäre DDEB, die intermediäre rezessive DEB (RDEB) und die schwere RDEB. Die DEB wird unabhängig von der Vererbungsform von Mutationen im Kollagen VII-kodierenden Gen, *COL7A1*, verursacht. Kollagen VII ist der Hauptbestandteil der verankernden Fibrillen in der kutanen Basalmembranzzone. Mutationen von *COL7A1* führen zu einer gestörten Synthese von Kollagen VII mit einhergehender dermaler Separation und gestörter Wundheilung. Kollagen VII erfüllt dabei eine zweifache Funktion. Einerseits wird es für eine Reepithelialisierung durch Anordnung von Laminin-332 an der dermal-epidermalen Grenze

benötigt. Ohne Kollagen VII wird die streng polarisierte Expression von Integrin- $\alpha 6\beta 4$ in basalen Keratinozyten aufgehoben. Dies wirkt sich negativ auf die Laminin-332/Integrin- $\alpha 6\beta 4$ -Signalachse aus, welche die Keratinozytenmigration steuert. Andererseits unterstützt Kollagen VII auch die Migration dermalen Fibroblasten und reguliert ihre Zytokinproduktion im Granulationsgewebe. Somit ist Kollagen VII essenziell für eine physiologische Wundheilung [11; 12].

In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass die häufigsten Ausprägungen der JEB insbesondere aus Mutationen in den Genen für Laminin-332 und Integrin- $\alpha 6\beta 4$ resultieren [7] und somit ein ähnlicher Pathomechanismus einer verzögerten Wundheilung für beide Ausprägungen der EB innerhalb des Anwendungsgebiets (JEB und DEB) angenommen werden kann.

Aufgrund der Genmutationen zeichnet sich die EB durch eine Blasenbildung der Haut in Folge mechanischer Einwirkung und damit assoziierte wiederkehrende und persistierende oberflächliche Wunden sowie Narbenbildung infolge der gestörten Wundheilung aus [2; 4]. Blasen können dabei auf dem gesamten Körper des Erkrankten auftreten und Patienten berichten je nach Ausprägung von einer sehr hohen Belastung mit Wunden, die mehr als 30 % des Körpers bedecken [13]. Andere Quellen berichten von einer Wundbelastung von 0,8 bis 47 % [14] und 15 bis 32 % der Körperoberfläche [15]. Ähnliche Spannen für die von Wunden betroffene Körperoberfläche zeigen auch Moss *et al.* im Zusammenhang mit der Beschreibung eines Scoring Systems zur Erfassung des EB-Schweregrades [16]. Die berichtete von Wunden betroffene Körperoberfläche hängt stark von den in die entsprechenden Studien eingeschlossenen Patienten ab und kann in Extremfällen auch deutlich höher liegen. So waren bei einem 7-jährigen JEB-Patienten, der eine experimentelle Therapie mit autologen Keratinozyten erhielt, sogar etwa 80 % der Körperoberfläche von einem völligen Verlust der Epidermis betroffen [17].

Der physiologische Heilungsprozess von Wunden verläuft in verschiedenen Stadien: der Inflammationsphase, der Proliferationsphase (Aufbau des Granulationsgewebes) sowie der Regenerationsphase (Reepithelialisierung, Narbenbildung) [10]. Die erste Phase der akuten Wundheilung besteht aus der Blutstillung und der Bildung einer provisorischen Wundmatrix, die unmittelbar nach der Verletzung erfolgt und nach einigen Stunden abgeschlossen ist. Außerdem wird in dieser Phase der physiologische Entzündungsprozess mit der Rekrutierung von Immunzellen eingeleitet. In der Proliferationsphase werden Wundoberfläche, Granulationsgewebe und Gefäßnetz wiederhergestellt [18].

Der physiologische Verlauf der Wundheilung ist bei oberflächlichen EB-Wunden hochgradig gestört. Die zugrundeliegenden Gendefekte der Haut führen zu wiederholter Blasenbildung, persistierender Entzündung, verspäteter Reepithelialisierung und nicht verheilenden Ulcera (tiefe Substanzdefekte der Haut infolge verzögerter Wundheilung), die sich mikrobiell besiedeln oder infizieren können. Häufig kommt es auch zu proinflammatorischen und profibrotischen Veränderungen, die eine Narbenbildung begünstigen [2]. Wundheilungsstörungen und Narbenbildung stellen eine wesentliche Komplikation der EB dar. Die Wundheilung wird oft von Juckreiz begleitet. Dieser tritt aber nicht nur in verheilenden

Wunden auf, sondern auch in infizierten Wunden, in der die Wunde umgebenden Haut und an trockenen Hautstellen. Danial *et al.* berichteten außerdem, dass Juckreiz bei EB-Patienten auch in intakter Haut auftritt, jedoch weniger stark als in verletzter Haut [19]. Die genauen Ursachen für die Entstehung von Juckreiz bei EB sind nicht bekannt, jedoch können vermutlich verschiedene Mediatoren der Wundheilung und Zytokine wie Interleukin (IL)-6, *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Transforming Growth Factor* (TGF)- β und Wachstumsfaktoren wie der *Nerve Growth Factor* (NGF) Juckreiz auslösen. Heilende Wunden sind zunächst hyperinnerviert, was auch juckreizleitende Nervenbahnen betrifft [20]. Dies führt nicht nur zum Auftreten von Juckreiz, sondern auch dazu, dass oberflächliche Wunden für den Patienten sehr schmerzhaft sind, da das Wundbett eine Vielzahl sensorischer Nervenendigungen enthält.

Die Tatsache, dass Wundheilung mit dem Auftreten von Schmerz und Juckreiz assoziiert ist und EB-Wunden eine Folge mechanischer Einwirkung darstellen, führt in vielen Fällen zu einem *circulus vitiosus* („Itch-Scratch-Blister-Itch-Zyklus“), d. h. einer wiederholten Verletzung und Blasenbildung durch das Kratzen der Haut in Folge von Juckreiz [21]. Chronischer Juckreiz und begleitendes Kratzen gehören zu einem dynamischen pathologischen Prozess. Das Kratzen führt zu einem vermehrten Empfinden von Juckreiz durch Beschädigung von Epithelzellen, und die epitheliale Stressantwort bedingt die Freisetzung von Zytokinen, Proteasen und antimikrobiellen Peptiden (AMP), welche Immunzellen aktivieren können und die Entzündungsreaktion fördern. Außerdem können von Keratinozyten ausgeschüttete Mediatoren wie Zytokine und Proteasen juckreizleitende Nervenbahnen aktivieren. Somit interagieren von Immunzellen produzierte Zytokine und Proteasen mit dem sensorischen Nervensystem, und bei einem gestörten Gleichgewicht kann es zu einer erhöhten Ausschüttung der Mediatoren und zu vermehrtem Juckreiz kommen [22]. Fortwährendes Kratzen schädigt die Haut und hält dadurch Entzündungsreaktionen aufrecht, die wiederum den Juckreiz fördern. Die Verminderung von Juckreiz ist daher wichtig, um Kratzen und dadurch induzierte Wundkomplikationen zu vermeiden. Dies ist insofern relevant, als die Beeinträchtigung der Schutzbarriere der Haut durch neue Hautläsionen zu einem erhöhten Infektionsrisiko führt [23]. Wiederholte Infektionen und EB-Begleiterkrankungen wie ein schlechter Ernährungszustand (z. B. infolge von Ösophagus-Stenosen durch intra-ösophageale Blasen und Narbenbildungen) und Anämie bedingen multifaktoriell mit wiederholt auftretender mechanischer Einwirkung die Entwicklung chronischer Wunden [24]. Infizierte und chronische Wunden stellen eine der häufigsten Komplikationen bei intermediären und schweren EB-Ausprägungen dar [25]. Die häufigsten aus Wundkulturen von EB-Patienten isolierten Mikroorganismen umfassen *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., Diphtheroide, *Pseudomonas aeruginosa* und *Candida* sp., wobei ein statistisch signifikanter Zusammenhang für das Vorhandensein von \geq vier bakteriellen Gruppen und einer verzögerten Wundheilung gezeigt werden konnte [23]. Schwere Infektionen können auch eine Sepsis bedingen, welche ein großes Risiko und eine häufige Todesursache für EB-Patienten darstellt [26].

Insgesamt korrelieren aus oberflächlichen Wunden resultierende Symptome wie Juckreiz und Schmerz [21] mit dem Umfang der Gesamtwundbelastung und schlagen sich in einer für den Patienten immensen Beeinträchtigung der Lebensqualität nieder [27]. So berichteten Fine *et al.*, dass nur 5 – 14 % der von ihnen untersuchten Kinder mit EB schmerzfrei leben [28]. Im Rahmen der Entwicklung des ‚Instrument for Scoring Clinical Outcome of Research for Epidermolysis Bullosa‘ (iscorEB) wurden Gesundheitsexperten und EB-Patienten zu ihrer Wahrnehmung des Schweregrades der Erkrankung befragt. Dabei wurden von Patienten am häufigsten die Faktoren Schmerzen, Wundgröße und -heilung im Zusammenhang mit schwerer EB genannt [4]. Danial *et al.* untersuchten die Prävalenz von Juckreiz bei Kindern und Erwachsenen mit EB. Dabei wurde Juckreiz von den Patienten als die störendste Komplikation der EB bewertet. Insgesamt 87 % der Patienten litten auch in Ruhe unter Juckreiz. Die durchschnittliche Häufigkeit des Juckreizes stieg dabei mit der selbst berichteten Schwere der EB an und war bei RDEB-Patienten am größten. Außerdem hatten Patienten mit Wunden an mehr als drei Körperstellen eine signifikant höhere Juckreizhäufigkeit als Patienten mit weniger als drei Wunden [19]. Für viele Patienten entsteht außerdem ein hoher Leidensdruck, da sie aufgrund von Juckreiz unter Schlafstörungen leiden, die zu Abgeschlagenheit und Tagesmüdigkeit mit verminderter Leistungsfähigkeit führen [21]. Weiterhin resultiert der Wundversorgungsprozess in einer großen Belastung für die Patienten und ihre pflegenden Angehörigen, da er hoch komplex, sehr zeitaufwendig und oft schmerzhaft ist. Der prozedurale, durch Ganzkörperbäder zur Lösung der Wundauflagen, Reinigung der Wunden und Wundauflagenwechsel hervorgerufene Schmerz kann vor allem bei Kindern die Verwendung von Analgetika einschließlich Opioiden erforderlich machen [2].

Viele der in spezialisierten EB-Behandlungszentren betreuten Patienten leiden unter DEB, welche durch eine Reihe unterschiedlicher Krankheitsmanifestationen der Haut und Schleimhaut sowie anderer Organe gekennzeichnet ist. Patienten mit schweren Verläufen leiden besonders unter schmerzhaften Wunden und einer weit über den Körper verbreiteten Blasen- und Narbenbildung, welche häufig in einer physischen Beeinträchtigung resultiert. Weiterhin trägt die Tiefe der wiederkehrenden Entzündung, Fibrose und Narbenbildung bei DEB-Patienten zur Ausbildung von Pseudosyndaktylie (Zusammenwuchs von Fingern oder Zehen) bei, die den Schweregrad der Erkrankung erhöht und die Lebensqualität verringert [2; 11]. In Abbildung 3-2 sind die phänotypischen Ausprägungen der EB-Formen, die vom Anwendungsgebiet von Filsuvez Gel umfasst sind, dargestellt.



Abbildung 3-2: Klinische Präsentationen von EB.

a) Ausgedehnte Blasenbildung, die bei Säuglingen mit JEB (a) und älteren JEB-Patienten (b) zu chronischen Wunden führt. c) Ausgedehnte Blasenbildung und Wunden führen zur Narbenbildung und Syndaktylie bei DEB-Patienten. EB: Epidermolysis bullosa; DEB: Dystrophe EB; JEB: Junktionale EB. Modifiziert nach [7].

Die klinischen Merkmale der EB reichen von milden Ausprägungen mit reinen Hautsymptomen bis hin zu schweren Ausprägungen, die in den ersten Lebensmonaten zum Tode führen. So sterben Patienten mit schwerer JEB häufig in den ersten 6 – 24 Monaten des Lebens. Patienten mit RDEB haben ebenfalls ein hohes Mortalitätsrisiko [6].

Komorbiditäten

Die der Entstehung der EB zugrundeliegenden Mutationen führen neben den typischen kutanen Ausprägungen der EB zu weiteren Komorbiditäten, die abhängig vom jeweiligen Schweregrad der Erkrankung sind. Extrakutane Manifestationen reichen dabei von oralen, respiratorischen, kardiovaskulären, ernährungsbedingten, muskuloskelettalen, ophthalmischen, gastrointestinalen, urogenitalen und hämatologischen Beeinträchtigungen bis hin zu psychosozialen Auswirkungen auf die EB-Patienten [2]. Zu den häufigsten Komorbiditäten gehört ein schlechter Ernährungszustand, der mit einem Vitamin- und Mineralstoffmangel sowie mit Gedeihstörungen einhergeht. Oft tritt bei EB-Patienten auch eine Anämie auf, bedingt durch Eisenmangel und das Vorhandensein offener, chronisch entzündeter Wunden. Patienten mit EB sind u. a. auch durch ihren schlechten Ernährungszustand anfälliger für Infektionen, die das Auftreten einer Bakteriämie oder Sepsis bedingen können [26].

Persistierende Wunden können ferner zu einer beeinträchtigenden Narbenbildung führen und begünstigen das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen, die häufig dort auftreten, wo chronische, schwer heilende Wunden zu finden sind [6; 11; 29]. Diese stellen eine sehr schwerwiegende Komplikation dar und ihr Auftreten führt häufig zum Tod von betroffenen EB-Patienten. Das Alter beim Auftreten erster Plattenepithelkarzinome sowie die Lokalisation können sich zwar je nach Ausprägung der EB unterscheiden, ähneln sich aber darin, dass die Karzinogenese im fibrotischen und entzündlichen Wundmilieu stattfindet. Vor allem Patienten mit RDEB sind mit steigendem Alter häufig betroffen. Bei schwerer RDEB treten dabei Plattenepithelkarzinome mit einer kumulativen Wahrscheinlichkeit von 90,1 % im Alter von 55 Jahren auf. Im Gegensatz dazu beträgt das Risiko in der Normalbevölkerung nur etwa 1 % (im Alter von 50 – 59 Jahren). Das Gesamttodesrisiko für metastatische Plattenepithelkarzinome liegt bei RDEB-Patienten im Alter von 55 Jahren bei 78,8 % und die durchschnittliche Überlebensrate beträgt 4 – 5 Jahre nach Diagnose erster Karzinome. Das Risiko, an Plattenepithelkarzinomen zu erkranken, ist bei den anderen EB-Ausprägungen zwar geringer als bei der schweren RDEB, sie sind jedoch trotzdem eine der Haupttodesursachen bei JEB und DEB [2].

Diagnosestellung

Die richtige Diagnose von Patienten mit EB-Symptomen ist entscheidend, um Prognosen zum Schweregrad der Erkrankung zu treffen und die Behandlung der Patienten zu optimieren.

Die EB wird meist anhand der charakteristischen Blasenbildung diagnostiziert, die nach der Geburt auftritt. Da der Schweregrad der Erkrankung stark zwischen einzelnen Ausprägungen der EB variiert, ist die Dauer bis zum Zeitpunkt der Diagnose unterschiedlich. Daten der *Epidermolysis Bullosa Clinical Characterization and Outcomes* Datenbank (EBCCOD) mit 644 zwischen 2011 und 2017 eingeschlossenen US-amerikanischen und kanadischen EB-Patienten erlauben Rückschlüsse auf die durchschnittliche Zeit bis zur Diagnosestellung. So lagen zum Zeitpunkt der Geburt bei den meisten Patienten mit JEB (61,9 %) und DEB (57,7 - 71,4 %) klinische EB-Symptome vor und es erfolgte eine zeitnahe klinische Diagnose bei 46,2 % der JEB-Patienten und 52,6 - 67,0 % der DEB-Patienten. Mit Vollendung des ersten Lebensjahres wurden EB-Symptome bei 81,0 % der JEB-Patienten und 77,8 – 79,8% der DEB-Patienten beobachtet. Insgesamt konnten die meisten Patienten innerhalb des ersten Lebensjahres diagnostiziert werden [30].

Die sicherste Diagnose und Klassifizierung der EB wird durch eine Kombination der Eigen- und Familienanamnese, verbunden mit der Untersuchung ultrastruktureller Veränderungen der betroffenen Hautareale mittels Immunfluoreszenz-Antigen-Mapping (IFM) und Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) erreicht. Im Idealfall sollten sowohl IFM als auch eine Genanalyse durchgeführt werden, um die Erkrankung sowohl auf Mutationsebene als auch auf Proteinebene zu charakterisieren. Vor allem für die Diagnose bei Neugeborenen ist die immunhistochemische Untersuchung einer Hautbiopsie mittels IFM die Methode der Wahl, da sie schnell Ergebnisse zeigt. Eine zusätzliche genetische Untersuchung mittels Sanger Sequenzierung oder Next Generation Sequencing (NGS) ist empfehlenswert, bestätigende

Laboranalysen wurden bei den Patienten der EBCCOD-Datenbank aber nur bei 81,0 % der JEB-Patienten und 68,3 - 77 % der DEB-Patienten durchgeführt [30; 31].

Behandlung

Das wichtigste Ziel in der Behandlung der EB ist ein beschleunigter Wundverschluss, damit eine Linderung der Symptomatik und Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird (Unterbrechung des *circulus vitiosus* [‘Itch-Scratch-Blister-Itch-Zyklus‘] und Minimierung von Schmerz, Juckreiz und Wundinfektionsrisiko).

Die EB stellt für Patienten und pflegende Angehörige eine immense lebenslange Belastung dar. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung besteht jedoch ein Mangel an evidenzbasierten Daten und es stehen keine allgemein anerkannten EB-spezifischen Leitlinienempfehlungen zur Verfügung, sondern nur Best-Practice-Leitlinien [24; 32]. Es existierten bisher weder zugelassene EB-spezifische Arzneimittel zur Beschleunigung des Wundverschlusses noch krankheitsmodifizierende Therapien zur Linderung der Wundbelastung für EB-Patienten, die mit zum Teil über Wochen, Monate und Jahre nicht verheilenden Wunden leben müssen. Hinzu kommt, dass die Wunden regelmäßig gereinigt und mit neuen Wundauflagen versorgt werden müssen. Die regelmäßige Wundversorgung beinhaltet das Aufstechen und Desinfizieren der Blasen, die Säuberung der Wunden und die Rückfettung der Haut mit Lotionen. Die physischen, psychischen und sozialen Konsequenzen, die sich aus diesem schmerzhaften und zeitintensiven Prozess für die überwiegend pädiatrischen Patienten ergeben, sind nicht zu unterschätzen [33].

Folglich besteht die Standardversorgung (‘Standard of Care‘, SoC) von EB-Wunden hauptsächlich aus einem umfangreichen Wundmanagement sowie der Prophylaxe und Therapie schwerwiegender (z. B. infektiöser) Komplikationen. Häufig kommen dabei unterschiedliche Wundauflagen, Maßnahmen zur Behandlung von Schmerz und Juckreiz, topische und systemische Antimikrobiotika zur Behandlung von Wundinfektionen sowie topische und systemische Steroide zur Anwendung. Zudem werden weitere Produkte zur topischen Anwendung und Hausmittel eingesetzt, die nicht für die spezifische Behandlung von EB-Wunden vorgesehen sind. Diese nicht-spezifischen Behandlungsoptionen führen nur zu einer sehr limitierten Linderung der Symptome (z. B. Schmerz) bzw. der daraus resultierenden Belastung von EB-Patienten [24; 32].

Zielpopulation für Filsuvez Gel

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es gibt derzeit keine zugelassene medikamentöse Behandlung für EB-assoziierte Hautveränderungen. Die Therapie der EB erfolgt bislang nur symptomorientiert. Dies bedingt einen hohen medizinischen Bedarf vor allem bei den Patienten, die unter einer schweren Verlaufsform mit zunehmenden Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit und dem Auftreten von schwerwiegenden Folgeerscheinungen wie Hautkrebs leiden. Patienten mit EB leiden in der Regel lebenslang unter einer sehr hohen Wundbelastung, die mit Schmerzen und Juckreiz verbunden ist. 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 betroffenen, häufig noch sehr jungen, Patienten. Dies hat auch psychische Konsequenzen wie Angstzustände, Depressionen und Schlaflosigkeit für die Patienten sowie ihre pflegenden Angehörigen [33]. Dabei leiden 39,7 % der Patienten und 18,3 % der pflegenden Angehörigen unter einer behandlungsbedürftigen Depression [34].

Es besteht also nicht nur ein großer Bedarf an Therapiemöglichkeiten zur Linderung der Wundbelastung bei EB-Patienten, sondern vor allem an spezifischen Behandlungsoptionen zur Beschleunigung des Wundverschlusses, der zu einer geringeren Wundbelastung von EB-Patienten beiträgt.

Filsuvez Gel stellt erstmals eine EB-spezifische, topische Behandlung von Wunden bei Kindern und Erwachsenen mit JEB und DEB dar. Filsuvez Gel beschleunigt die Reepithelialisierung von Wunden und trägt damit zur Beschleunigung des Wundverschlusses bei. Der vermutete Wirkmechanismus ist das Zusammenspiel pro- und anti-inflammatorischer Effekte sowie eine Steigerung der Keratinozytenmigration und -differenzierung [10]. Ein schnellerer Wundverschluss kann dazu beitragen, dass die Beeinträchtigung der Patienten durch ihre Erkrankung vermindert wird. Dies gilt vor allem für physische Einschränkungen aufgrund der Wundbelastung. Somit können durch Filsuvez Gel Symptome wie Schmerzen oder Juckreiz, welche die Lebensqualität der EB-Patienten beeinträchtigen, verringert werden. Die Beschleunigung des Wundverschlusses einzelner Wunden resultiert in einer Abnahme der Gesamtwundfläche. Diese führt zu selteneren oder weniger umfangreichen Wundverbandswechseln. Sowohl die Reduktion der Gesamtwundbelastung *per se* als auch die mit der geringeren Wundfläche einhergehende niedrigere Wundverbandswchselfrequenz verringern den durch den Prozess des Entfernens und Erneuerns von Wundauflagen und der

Reinigung offener Wunden hervorgerufenen Schmerz. Somit kann neben der für den Wundauflagenwechsel benötigten Zeit auch der damit assoziierte Schmerz vermindert werden. Auch die vom Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use) der EMA eingesetzte Ad-hoc-Expertengruppe war sich einig, dass „jede Beschleunigung“ und „jeder gewonnene Tag“ in der Wundheilungszeit für EB-Patienten, die an oberflächlichen Wunden leiden, wichtig und klinisch bedeutsam wäre [35].

Durch den Wirkmechanismus von Filsuvez Gel sind gleichermaßen positive Behandlungseffekte für die JEB und DEB zu erwarten. Auch das CHMP der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) hielt es für akzeptabel, sowohl Patienten mit JEB als auch DEB in die Indikation einzubeziehen, da eine nachgewiesene Wirkung in der gesamten Studienpopulation auftrat und Filsuvez Gel einen unspezifischen Wirkmechanismus hat, der nicht auf bestimmte EB-Ausprägungen abzielt [35]. 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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das Anwendungsgebiet von Filsuvez Gel umfasst Patienten ab 6 Monaten mit oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit JEB und DEB [8]. Zur Herleitung der Zielpopulation in Deutschland wurde eine systematische Literaturrecherche nach epidemiologischen Kennzahlen der Erkrankung durchgeführt und durch eine Handsuche ergänzt (siehe Abschnitt 3.2.6). Insgesamt wurden 9 Publikationen eingeschlossen (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Eingeschlossene Publikationen aus der systematischen Literaturrecherche

Autor(en) (Jahr)	Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Art der Diagnose	Prävalenz (N/1 000 000 Personen)	Inzidenz (N/1 000 000 Lebendgeburten)
Gear <i>et al.</i> (2022) [36]	Neuseeland	2019	Klinische Untersuchung, Biopsie, Gentest	JEB/DEB: 9,5	k. A.
Petrof <i>et al.</i> (2022) [37]	England/ Wales	2002 – 2021	Immunfluoreszenz- Test, molekulare Testung	JEB/DEB: 11,7	JEB/DEB: 35,0

Autor(en) (Jahr)	Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Art der Diagnose	Prävalenz (N/1 000 000 Personen)	Inzidenz (N/1 000 000 Lebendgeburt(en))
Baardman <i>et al.</i> (2021) [38]	Niederlande	1988 – 2018	Klinische Untersuchung, IFM, TEM, Mutationsanalyse	JEB/DEB: 10,4	JEB/DEB: 23,4
Fine (2016) [39]	USA	1986 – 2002	IFM, TEM, EB- spezifische monoklonale Antikörperstudien	JEB/DEB ¹ : 3,75	JEB/DEB ¹ : 9,33
Hammersen <i>et al.</i> (2016) [40]	Deutschland	2000 – 2015	IFM, DNA- Sequenzierung	k. A.	JEB, generalisierte schwere ² : 6,67
Hernandez-Martín <i>et al.</i> (2013) [41]	Spanien	2011	Elektronen- mikroskopie, Antigen-Mapping oder Mutations- analyse	DEB (alle AG) • Basis: ermittelte Patienten: 3,3 • Basis: geschätzte Patienten ³ : 6,0 DEB (< 18 Jahre) • Basis: ermittelte Patienten: 8,7 • Basis: geschätzte Patienten ³ : 15,3	k. A.
Kelly-Mancuso <i>et al.</i> (2013) [42]	USA	2007 – 2011	k. A.	k. A.	JEB: 3,59
Yuen <i>et al.</i> (2011) [43]	Niederlande	1988 - 2011	IFM, Elektronen- mikroskopie, Mutationsanalyse	k. A.	JEB-Ausprägung Herlitz: 4,04
Kho <i>et al.</i> (2010) [44]	Australien und Neuseeland	2006 – 2008	Klinische Untersuchung, IFM, TEM	JEB/DEB ⁴ : 4,6	k. A.

¹ Der Anteil der DEB wurde auf Basis der Angaben für die dominante DEB, rezessive DEB und DEB mit unbekanntem Vererbungsmuster berechnet.

² Zur einheitlichen Angabe wurde die Inzidenzrate auf Grundlage der publizierten Daten (1/150.000) neu berechnet.

³ Inklusive der geschätzten Anzahl nicht erfasster Patienten aller Altersgruppen (N = 124) bzw. < 18 Jahre (N = 55).

⁴ Angaben auf Basis lebender Patienten in Australien (N = 221). Angaben zur Prävalenz in Neuseeland werden aufgrund der geringen Anzahl von Patienten (N = 16) nicht dargestellt.

AG: Altersgruppen; DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; DNA: Desoxyribonukleinsäure; IFM: Immunfluoreszenz-Antigen-Mapping; JEB: Junktionale Epidermolysis bullosa; k. A.: Keine Angabe; N: Anzahl Personen; TEM: Transmissionselektronenmikroskopie

Die Ergebnisse der Recherche werden im Folgenden in chronologischer Reihenfolge, beginnend mit der jüngsten Publikation, dargestellt.

Gear *et al.* untersuchten die epidemiologischen, klinischen, pathologischen und genetischen Charakteristika der EB in Neuseeland [36]. Die Patienten in der Studie (N = 92) wurden über einen Zeitraum von drei Monaten (Mitte 2019) anhand von Kontaktdaten der *Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association* (DEBRA) Neuseeland rekrutiert und relevante klinische Daten manuell anhand von individuellen Patientenakten ausgewertet. Zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt 165 Patienten bei der DEBRA Neuseeland registriert. Die

Einteilung der EB erfolgte auf Basis der initialen klinischen Diagnose bzw. des Updates der Nomenklatur gemäß Fine *et al.* [9] oder anhand der Erfahrung der Autoren unter Berücksichtigung der verfügbaren klinischen, pathologischen und genetischen Charakteristika. Für acht bzw. 14 Patienten lagen aussagefähige Biopsie- bzw. Gentestergebnisse vor. Die populationsbasierte Punktprävalenz für Neuseeland beträgt auf Basis dieser Daten 9,5 pro 1 000 000 Personen, kombiniert für die JEB und DEB [36].

Petrof *et al.* berichten die Prävalenz, Inzidenz und Sterblichkeit der EB in England und Wales auf Basis von prospektiv erhobenen Daten (Januar 2002 bis April 2021) der nationalen EB-Datenbank [37]. Im März 2021 wurden insgesamt 2 594 Patienten bzw. 2 361 derzeit lebende Patienten (verifiziert anhand zentraler Daten des *National Health Service*) registriert. Die Einteilung der EB basierte auf der zum Zeitpunkt der Studie letzten verfügbaren Aktualisierung des EB-Klassifizierungsschemas [7]. Die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz erfolgte anhand der Gesamtzahl lebender Patienten (Stichtag: 22. April 2021) gemessen an der Gesamtbevölkerung bzw. der Anzahl an Neugeborenen mit EB (1. Januar 2002 bis 22. April 2021) gemessen an allen Lebendgeburten für den Zeitraum von 2002 bis 2021. Auf Basis dieser Daten ergibt sich eine Punktprävalenz bzw. Inzidenz von 11,7 pro 1 000 000 Personen bzw. 35,0 pro 1 000 000 Lebendgeburten, kombiniert für die JEB und DEB.

Im Rahmen einer populationsbezogenen Beobachtungsstudie untersuchten **Baardman *et al.*** die Inzidenz und Punktprävalenz der EB in den Niederlanden [38]. Es wurden ausschließlich niederländische Patienten, die von 1988 bis einschließlich 2018 innerhalb des *Dutch EB Registry* registriert wurden, berücksichtigt (N = 464); für 420 Patienten lag eine genetische Diagnose der EB vor. Eine Einteilung der EB wurde auf Basis des zum Zeitpunkt der Studie aktuellen Konsensus-Reports [7] vorgenommen. Auf Basis der Registerdaten können kombinierte Inzidenz- bzw. Prävalenzraten für die JEB und DEB von 23,4 pro 1 000 000 Lebendgeburten bzw. 10,4 pro 1 000 000 Personen angenommen werden.

Fine untersuchte die Inzidenz und Prävalenz der erblichen EB in den USA über einen Zeitraum von 16 Jahren [39]. Basis stellten die Daten von insgesamt 3 271 Patienten innerhalb des *National Epidermolysis Bullosa Registry* von 1986 – 2002 dar. Die Diagnose der EB wurde auf Basis der über den Zeitraum der Studie besten verfügbaren Technik (u. a. IFM, TEM) bestätigt. Die Klassifizierung der EB erfolgte basierend auf dem zum Zeitpunkt der Studie aktuellen Konsensus-Report internationaler EB-Experten [9]; eine Re-Klassifizierung war auf Basis der Daten des Langzeit-Follow-up möglich. Auf Basis der Registerdaten kann eine geschätzte Inzidenzrate (Analyse über 16 Jahre) von 9,33 pro 1 000 000 Lebendgeburten, kombiniert für die JEB und DEB (alle Ausprägungen), angenommen werden; die entsprechende Punktprävalenz zum Zeitpunkt des Datenschnitts (Januar 2002) betrug 3,75 pro 1 000 000 Personen.

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse untersuchten **Hammersen et al.** den Mutationsstatus und Krankheitsverlauf sowie die Lebenserwartung von Patienten mit generalisierter schwerer JEB (nach aktueller Klassifikation: „schwere JEB“; [7]), die zwischen den Jahren 2000 – 2015 in Deutschland geboren und aufgrund ihrer Erkrankung entweder an das Universitätsklinikum Erlangen oder das EB-Zentrum des Universitätsklinikums Freiburg überwiesen wurden (N = 75) [40]. Die Diagnose der generalisierten schweren JEB wurde durch die Abwesenheit mindestens einer Laminin-332-Untereinheit mittels IFM einer Hautbiopsie gestellt und durch Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Sequenzierung der Gene *LAMA3*, *LAMB3* bzw. *LAMC2* bestätigt. Die Autoren schätzten die Inzidenz der generalisierten schweren JEB auf Basis der durchschnittlichen Geburtenrate für Deutschland über die Jahre 2000 – 2015 auf 1/150 000 Lebendgeburten.

Im Rahmen einer prospektiven populationsbasierten Analyse ermittelten **Hernandez-Martín et al.** die Prävalenz der DEB in Spanien [41]. Ausgewertet wurden Patientenlisten von Dermatologie-Abteilungen landesweiter Krankenhäuser, Laboren zur Durchführung von Antigen-Mapping und/oder Gentests sowie der DEBRA Spanien (Datenschnitt: Oktober 2011). Es wurden nur Patienten in die Analyse eingeschlossen, deren klinische Diagnose durch Antigen-Mapping, Elektronenmikroskopie oder Nachweis einer *COL7A1*-Mutation bestätigt wurde. Insgesamt ermittelten die Autoren 152 lebende DEB-Patienten und eine Prävalenz der DEB über alle Altersgruppen in Spanien von 3,3 pro 1 000 000 Personen. Für die Gruppe der unter 18-Jährigen (N = 72) wurde eine Prävalenz von 8,7 pro 1 000 000 Personen angenommen. Darüber hinaus wurde die Prävalenz unter Berücksichtigung einer modellbasierten Schätzung nicht erfasster DEB-Patienten aller Altersgruppen (N = 124) bzw. < 18 Jahre (N = 55) berechnet (alle Altersgruppen: 6,0 pro 1 000 000 Personen; < 18 Jahre: 15,3 pro 1 000 000 Personen).

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse untersuchten **Kelly-Mancuso et al.** die Inzidenz der JEB in den USA über einen Zeitraum von 5 Jahren [42]. Basis stellten alle berichteten Fälle von JEB bei Neugeborenen im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2011 dar, die im Rahmen des *DEBRA America Nurse Educator*, einem EB-Informationssystem für Patienten, erfasst wurden (N = 71). Die Inzidenz der JEB in den USA wurde mit 3,59 pro 1 000 000 Lebendgeburten pro Jahr angegeben.

Yuen et al. untersuchten die diagnostischen Eigenschaften, die Prognose und Inzidenz der JEB-Ausprägung Herlitz (nach aktueller Klassifikation: „schwere JEB“; [7]) für die Niederlande auf Basis aller zwischen 1988 und 2011 im Rahmen des *Dutch EB Registry* erfassten Patienten mit JEB-Ausprägung Herlitz [43]. Alle Patienten wurden mittels Immunfluoreszenz-Antigen-Mapping, Elektronenmikroskopie und Mutationsanalyse untersucht. Zur Berechnung der Inzidenz der JEB-Ausprägung Herlitz in den Niederlanden wurden von allen identifizierten Patienten (N = 22) ausschließlich jene Patienten mit Geburtsort in den Niederlanden berücksichtigt (N = 18); auf Basis von durchschnittlich 193 305 Lebendgeburten in den Niederlanden pro Jahr zwischen den Jahren 1988 und 2011 wurde eine Inzidenz von 4,04 pro 1 000 000 Lebendgeburten berechnet.

Kho et al. analysierten die Daten von insgesamt 259 EB-Patienten, die im Rahmen des *Australasian Epidermolysis Bullosa Registry* zwischen Januar 2006 und Dezember 2008 für Australien (N = 243) und Neuseeland (N = 16) erfasst wurden [44]. Vor dem Einschluss in das Register wurde die Diagnose für jeden Patienten durch eine Kombination aus klinischer Untersuchung durch einen EB-Dermatologen, IFM und TEM bestätigt. Die kombinierte Prävalenz der JEB und DEB lässt sich auf Basis aller lebenden australischen Patienten mit 4,6 pro 1 000 000 Personen ableiten.

Wie bei der Beschreibung der Studien und anhand der Tabelle 3-1 deutlich wird, berichten die identifizierten Publikationen Daten, die sich z. T. erheblich unterscheiden. Dies kann u. a. auf die verschiedenen Erhebungsmethoden (z. B. nationale Register- oder Krankenhausdaten), Methoden zur Diagnose der EB sowie auf unterschiedliche zugrundeliegende Schemata zur Klassifizierung innerhalb der identifizierten Studien zurückgeführt werden.

Zur Herleitung der Zielpopulation in Deutschland (im folgenden Abschnitt 3.2.4) werden die geschätzten Prävalenzraten auf Basis der mit jeweils über 2 500 erfassten Patienten größten nationalen EB-Registerstudien berücksichtigt [37; 39]. Mit 3,75 bzw. 11,7 JEB- oder DEB-Patienten pro 1 000 000 Personen stellen diese die Unter- bzw. Obergrenze aller oben berichteten Prävalenzraten, kombiniert für die JEB und DEB, dar.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten 3 Publikationen zu epidemiologischen Trends der EB über einen definierten Zeitraum identifiziert werden.

Petrof *et al.* verzeichneten einen Anstieg der Prävalenz der EB – bei sinkender Inzidenz – über die Jahre 2002 bis 2021 auf Basis nationaler EB-Registerdaten für England und Wales [37]. Diese Entwicklung führten die Autoren auf eine möglicherweise verbesserte Fallermittlung über die Zeit sowie eine erhöhte Lebenserwartung von Patienten mit schweren Ausprägungen in Folge einer verbesserten Versorgung zurück.

Baardman *et al.* (2021) analysierten den Verlauf der jährlichen Punktprävalenz bzw. Inzidenz in den Niederlanden auf Basis der zum jeweiligen Zeitpunkt registrierten Patienten über die Jahre 1988 bis 2018 [38]. Es ist anzumerken, dass sich die beobachtete kontinuierliche Zunahme registrierter (lebender) Patienten gemessen an der Gesamtbevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt folglich auch in einem Anstieg der Punktprävalenzen für die JEB bzw. DEB widerspiegelte. Interessanterweise erreichte dieser Trend im Falle der JEB im Jahr 2014 ein Plateau, was die Autoren darauf zurückführten, dass die Erfassung von Patienten mit nicht-letalem Verlauf vollständig erfolgt war. Die jährlichen Inzidenzraten zeigten einen stark fluktuierenden Verlauf. Einzelwerte für die Jahre 1988 bis 2017 wurden darüber hinaus nicht berichtet.

Ähnliche Ergebnisse lieferte auch ein Vergleich der Inzidenzraten über die Jahre 1986 – 1990 (Analyse über initiale 5 Jahre) und 1986 – 2002 (Gesamtanalyse über 16 Jahre) sowie der Punktprävalenz zum jeweiligen Datenschnitt (Januar 2002 vs. 1990) auf Basis der Daten des *U.S. National Epidermolysis Bullosa Registry* [39]. Neben einem Anstieg der Punktprävalenz von 8,22 auf 11,07 pro 1 000 000 Personen konnten keine signifikanten Veränderungen der Inzidenz (19,60 vs. 19,57 pro 1 000 000 Lebendgeburten) für die EB insgesamt gezeigt werden. Die höhere Punktprävalenz zum zweiten Datenschnitt erklärten die Autoren durch den Einschluss größerer Zahlen von Patienten mit weniger tödlichen EB-Ausprägungen.

Auf Basis dieser Ergebnisse und vor dem Hintergrund, dass es sich bei der EB um eine genetische Erkrankung handelt, sind signifikante Veränderungen der epidemiologischen Kennzahlen in den nächsten 5 Jahren nicht zu erwarten. Dies spiegelt sich auch in der in Tabelle 3-2 vorgenommenen Abschätzung der Entwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet auf Basis der Prävalenz und Bevölkerungsentwicklung in Deutschland wider.

Tabelle 3-2: Prognostizierte 5-Jahresentwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet

Prävalenz Bezugsjahr	Anzahl (N)		
		Untergrenze	Obergrenze
2021			
Gesamtbevölkerung in Deutschland ≥ 6 Monate ^{1,2} (N)	83 085.102		
Patienten ≥ 6 Monate mit JEB/DEB in Deutschland ³ (%)	0,0004 – 0,0012	312	973
2026			
Gesamtbevölkerung in Deutschland ⁴ (N)	83 600 000		
Gesamtbevölkerung in Deutschland ≥ 6 Monate ⁵ (%)	99,50	83 184 605	83 184 605
Patienten ≥ 6 Monate mit JEB/DEB in Deutschland ³ (%)	0,0004 – 0,0012	313	975
Entwicklung über die Jahre 2021 bis 2026: + 1 bis 2 Patienten			
¹ Statistisches Bundesamt (Destatis) (2019) [45]. ² Statistisches Bundesamt (Destatis) (2022) [46]. ³ Patientenzahlen aufgerundet. ⁴ Statistisches Bundesamt (Destatis) (2019) [47]. ⁵ Eigene Berechnung: Grundlage für die Berechnung stellte der für das Bezugsjahr 2021 ermittelte Anteil Lebendgeborener für die Monate Juli bis Dezember, gemessen an der deutschen Gesamtbevölkerung (0,5 %), dar. DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; JEB: Junktionale Epidermolysis bullosa; N: Anzahl Personen			

Eine Schätzung aller in Deutschland lebenden Patienten im Anwendungsgebiet (Tabelle 3-3 im folgenden Abschnitt 3.2.4) entspricht für das Bezugsjahr 2021 einem Anteil von 0,0004 bis 0,0012 %, gemessen an der deutschen Gesamtbevölkerung im Alter von ≥ 6 Monaten ($N = 83\,085\,102$). Somit kann auf Basis der prognostizierten Bevölkerungsentwicklung für Deutschland; [47]) – bei gleichbleibender Inzidenz- bzw. Prävalenzrate – keine nennenswerte Veränderung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet innerhalb der nächsten fünf Jahre angenommen werden (Zunahme um $\sim 1 - 2$ Patienten; Tabelle 3-2).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Filsuvez Gel	312 – 973	274 – 855
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung der Zielpopulation von Filsuvez Gel in Deutschland erfolgte auf der Grundlage der in Abschnitt 3.2.3 identifizierten Prävalenzraten für die JEB und DEB; Publikationen, die keine Angaben zur Prävalenz im Hinblick auf das vorliegende Anwendungsgebiet enthielten [40; 42; 43], wurden nicht für die Herleitung berücksichtigt.

Wie in Tabelle 3-1 dargestellt, bilden die Angaben auf Basis des US-amerikanischen *National Epidermolysis Bullosa Registry* [39] bzw. der nationalen EB Datenbank für England und Wales [37] die Unter- bzw. Obergrenze der in der Literatur berichteten Prävalenzraten, kombiniert für die JEB und DEB (3,75 – 11,7 pro 1 000 000 Personen). Es ist anzumerken, dass die von Hernandez-Martín *et al.* ermittelten individuellen Prävalenzraten für die DEB in Spanien (unabhängig von der Altersgruppe) ebenfalls innerhalb der im Rahmen der o. g. nationalen Register berichteten Spanne für die Prävalenz der DEB liegen.

Tabelle 3-4: Herleitung der Zielpopulation von Filsuvez Gel

Prävalenz			
Bezugsjahr: 2021			
Gesamtbevölkerung in Deutschland ¹ (N)		83.500.000	
Lebendgeborene in Deutschland (Juli bis Dezember) ² (N)		414.898	
Gesamtbevölkerung in Deutschland \geq 6 Monate ³ (N)		83.085.102	
		Untergrenze	Obergrenze
Prävalenz der JEB/DEB (N pro 1.000.000 Personen) ^{4,5}		3,75	11,7
Patienten \geq 6 Monate mit JEB/DEB in Deutschland ⁶ (N)		312	973
Patienten im Anwendungsgebiet: 312 – 973			
Patienten im Anwendungsgebiet in GKV^{6,7} (N)	87,78 %	274	855
¹ Statistisches Bundesamt (Destatis) (2019) [45]. ² Statistisches Bundesamt (Destatis) (2022) [46]. ³ Eigene Berechnung. ⁴ Fine (2016). Der Anteil der DEB wurde auf Basis der Angaben für die dominante DEB, rezessive DEB und DEB mit unbekanntem Vererbungsmuster berechnet [39]. ⁵ Petrof <i>et al.</i> (2022) [37]. ⁶ Patientenzahlen aufgerundet. ⁷ Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) (2022) [48]. DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; JEB: Junktionale Epidermolysis bullosa; N: Anzahl Personen			

Für die Berechnung absoluter Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von Filsuvez Gel wurden die Bevölkerungszahlen für Deutschland für das Bezugsjahr 2021 gemäß Statistischem Bundesamt verwendet [45]. Da das Anwendungsgebiet von Filsuvez Gel ausschließlich Patienten ab einem Alter von 6 Monaten umfasst, wurde die Grundpopulation in einem zweiten Schritt um die Anzahl der Lebendgeborenen der Monate Juli bis Dezember 2021 [46] korrigiert (Tabelle 3-4).

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgte außerdem unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Anwendungsgebiet. Im Jahr 2021 lebten laut statistischem Bundesamt 83 500 000 Personen in Deutschland [45]. Laut GKV-Jahresdurchschnitt 2021 waren im selben Jahr 73 294 342 (d. h. ein Anteil von 87,78 %) gesetzlich krankenversichert [48].

Unter Anwendung der o. g. Unter- bzw. Obergrenze für die Prävalenz der JEB und DEB ergibt sich somit eine Spanne von 312 bis 973 Patienten im Anwendungsgebiet in Deutschland; dies entspricht einem Anteil von 274 (Untergrenze) bis 855 (Obergrenze) Patienten innerhalb der GKV (Tabelle 3-4).

Diese Spanne deckt sich mit den Angaben aus der klinischen Praxis in Deutschland. Auf Basis der Registerdaten des EB-Zentrums der Universitätsklinikum Freiburg kann mit Stand vom 29.09.2021 von insgesamt 691 Patienten mit JEB oder DEB in Deutschland ausgegangen werden [49]. Dabei ist anzumerken, dass diese Zahlen eine mögliche Überschätzung der Patienten im Anwendungsgebiet von Filsuvez Gel darstellen, da in dem Register auch potenziell verstorbene EB-Patienten gelistet werden.

Die Berechnungen sind der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen [50].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Filsuvez Gel	Patienten ab 6 Monaten mit oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit DEB und JEB	gering	274 – 855
DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; JEB: Junktionale Epidermolysis bullosa			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Herleitung siehe Abschnitt 3.2.4), da alle Patienten der Zielpopulation von einer Behandlung mit Filsuvez Gel profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Bestimmung der epidemiologischen Kennzahlen der Erkrankung wurde am 27.06.2022 eine systematische Literaturrecherche in der Literaturdatenbank MEDLINE via PubMed durchgeführt (Tabelle 3-6). Eingeschlossen wurden alle Studien, die systematisch erhobene und populationsbezogene (extrahierbare) Daten zur Prävalenz und/oder Inzidenz der JEB und/oder DEB präsentierten, unabhängig von der eigentlichen Fragestellung der jeweiligen Studie. Ein Populationsbezug wurde angenommen, wenn eine ausreichend große und somit repräsentative Kohorte auf einer auf Zufall basierenden Methode rekrutiert wurde. Die Altersspanne der Teilnehmer sollte dabei möglichst groß sein und alle Gesundheitszustände sowie die beiden klassischen Geschlechter (das Geschlecht „Divers“ wird derzeit noch nicht in allen epidemiologischen Studien dokumentiert) berücksichtigen. Die Suche wurde auf Publikationen mit einer Veröffentlichung ab dem 1. Januar 2000 eingeschränkt; im selben Jahr wurde im Rahmen des 2. Internationalen Konsensus-Meetings führender EB-Spezialisten eine erste vereinfachte Nomenklatur der bestehenden Klassifikation der EB veröffentlicht [51; 52], die in den Folgejahren wiederum mehrfach adjustiert wurde [7; 9; 53] und somit als Basis für die Herleitung repräsentativer epidemiologischer Kennzahlen im Rahmen des vorliegenden Dossiers dienen sollte. Die systematische Recherche wurde durch eine Handsuche in den

Referenzlisten der im Volltext gesichteten Publikationen sowie in anderen öffentlich zugänglichen Quellen unter Berücksichtigung bekannter EB-Netzwerke in Deutschland ergänzt.

Tabelle 3-6: Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche zur Epidemiologie der JEB und DEB

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	27.06.2022	
Suchfilter	Publiziert ab 01.01.2000	
Zeile	Suche	Treffer
#1	Epidermolysis Bullosa[Mesh] OR „Epidermolysis Bullosa“[tiab] OR Poikiloderma of Kindler[Supplementary Concept] OR „Kindler syndrome“[tiab] OR (Poikiloderma[tiab] AND (Kindler[tiab] OR congenital[tiab])) OR (Poikiloderma[tiab] AND hereditary[tiab] AND acrokeratotic[tiab]) OR “Hallopeau Siemens Disease”[tiab] OR (Cockayne[tiab] AND Touraine[tiab] AND Disease[tiab]) OR ((EBS[tiab] OR EBSs[tiab]) AND Generali*[tiab]) OR ((EBS[tiab] OR EBSs[tiab]) AND Acral[tiab] AND Form[tiab]) OR „EBS-DM“[tiab] OR (Weber[tiab] AND Cockayne[tiab] AND Syndrome[tiab]) OR ((Herlitz[tiab] OR Herlitz's[tiab] OR Herlitzs[tiab]) AND disease[tiab])	6.833
#2	Epidemiology[Mesh] OR epidemiolog*[tiab] OR prevalen*[tiab] OR inciden*[tiab] OR regist*[tiab] OR cohort-stud*[tiab] OR (population-based[tiab] OR (population[tiab] AND based[tiab]))	2.958.754
#3	#1 AND #2	381
#5	#1 AND #2 Filters: from 2000/1/1 - 3000/12/12	312

Abbildung 3-3 illustriert die systematische Recherche zur Epidemiologie der JEB und DEB. Die Literaturrecherche in der bibliographischen Datenbank lieferte zur Indikation verknüpft mit einem epidemiologischen Studientyp 381 Treffer (Tabelle 3-6). Nach Einschränkung auf ein Publikationsdatum ab dem 01. Januar 2000 reduzierte sich die Anzahl der Treffer auf 312. Die Durchsicht der Titel und Abstracts reduzierte die Anzahl der Treffer auf 26. Zusammen mit 1 Publikation aus der Handsuche ergaben sich insgesamt 27 Publikationen, die anhand ihres Volltextes individuell durchgesehen wurden. Dabei wurden weitere 18 Publikationen ausgeschlossen. Somit erfüllten 9 Publikationen die Einschlusskriterien. Diese beziehen sich zwar nicht ausschließlich auf deutsche Patienten, werden aber als hinreichend valide erachtet, um in der vorliegenden Indikation eine Annäherung an die Zielpopulation zu ermöglichen.

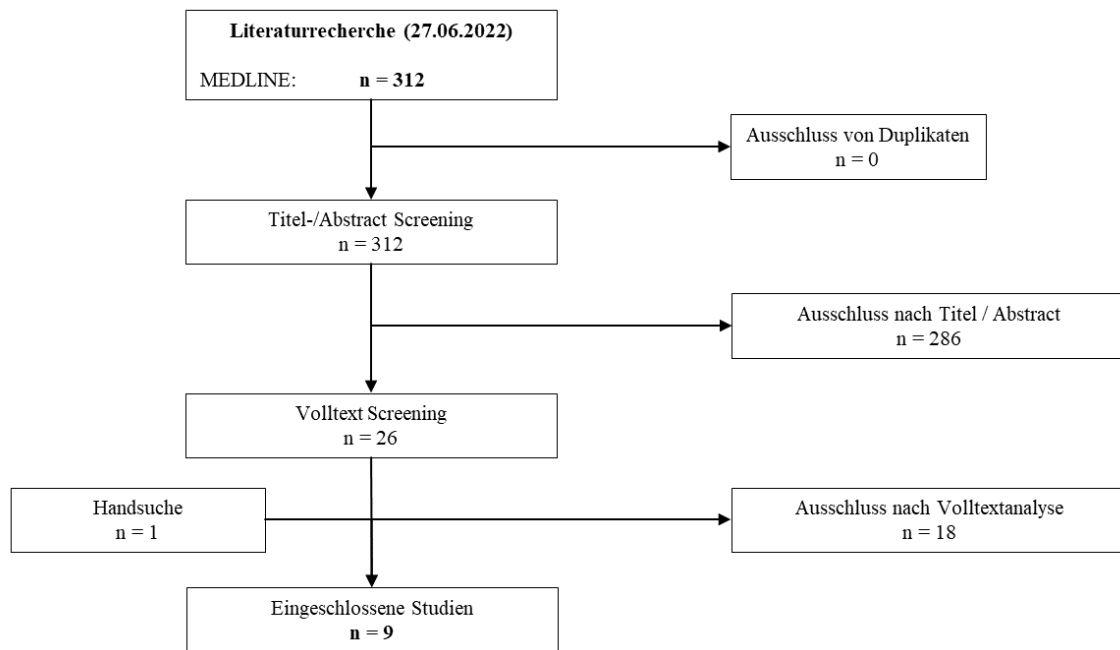


Abbildung 3-3: Flussdiagramm der systematischen Recherche zur Epidemiologie der JEB und DEB.

Angaben zur Bevölkerung in Deutschland erfolgten gemäß Statistischem Bundesamt [45; 46]. Die Anzahl GKV-Versicherter wurde der GKV-Statistik KM1/13 entnommen [48].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Laimer, M., Prodingler, C. & Bauer, J. W. 2015. Hereditary epidermolysis bullosa. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 13, 1125-33.
2. Bardhan, A., Bruckner-Tuderman, L., Chapple, I. L. C., Fine, J. D., Harper, N., Has, C., Magin, T. M., Marinkovich, M. P., Marshall, J. F., McGrath, J. A., Mellerio, J. E., Polson, R. & Heagerty, A. H. 2020. Epidermolysis bullosa. *Nat Rev Dis Primers*, 6, 78.
3. Bruckner-Tuderman, L. & Has, C. 2012. Molecular heterogeneity of blistering disorders: the paradigm of epidermolysis bullosa. *The Journal of investigative dermatology*, 132, E2-5.
4. Schwieger-Briel, A., Chakkittakandiyil, A., Lara-Corrales, I., Aujla, N., Lane, A. T., Lucky, A. W., Bruckner, A. L. & Pope, E. 2015. Instrument for Scoring Clinical Outcome of Research for Epidermolysis Bullosa: A Consensus-Generated Clinical Research Tool. *Pediatr Dermatol*, 32, 41-52.

5. Mariath, L. M., Santin, J. T., Schuler-Faccini, L. & Kiszewski, A. E. 2020. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 95, 551-69.
6. Fine, J.-D. 2010. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*, 5, 12.
7. Has, C., Bauer, J. W., Bodemer, C., Bolling, M. C., Bruckner-Tuderman, L., Diem, A., Fine, J. D., Heagerty, A., Hovnanian, A., Marinkovich, M. P., Martinez, A. E., McGrath, J. A., Moss, C., Murrell, D. F., Palisson, F., Schwieger-Briel, A., Sprecher, E., Tamai, K., Uitto, J., Woodley, D. T., Zambruno, G. & Mellerio, J. E. 2020. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *The British journal of dermatology*, 183, 614-27.
8. Amryt Pharmaceuticals DAC 2022. Fachinformation Filsuvez® - Stand Juni 2022.
9. Fine, J. D., Bruckner-Tuderman, L., Eady, R. A., Bauer, E. A., Bauer, J. W., Has, C., Heagerty, A., Hintner, H., Hovnanian, A., Jonkman, M. F., Leigh, I., Marinkovich, M. P., Martinez, A. E., McGrath, J. A., Mellerio, J. E., Moss, C., Murrell, D. F., Shimizu, H., Uitto, J., Woodley, D. & Zambruno, G. 2014. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol*, 70, 1103-26.
10. Schwieger-Briel, A., Ott, H., Kiritsi, D., Laszczyk-Lauer, M. & Bodemer, C. 2019. Mechanism of Oleogel-S10: A triterpene preparation for the treatment of epidermolysis bullosa. *Dermatologic therapy*, 32, e12983.
11. Bruckner-Tuderman, L. 2010. Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Pathogenesis and Clinical Features. *Dermatologic Clinics*, 28, 107-14.
12. Nyström, A., Velati, D., Mittapalli, V. R., Fritsch, A., Kern, J. S. & Bruckner-Tuderman, L. 2013. Collagen VII plays a dual role in wound healing. *The Journal of Clinical Investigation*, 123, 3498-509.
13. Tang, J. Y., Marinkovich, M. P., Lucas, E., Gorell, E., Chiou, A., Lu, Y., Gillon, J., Patel, D. & Rudin, D. 2021. A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*, 16, 175.
14. Murrell, D. F., Paller, A. S., Bodemer, C., Browning, J., Nikolic, M., Barth, J. A., Lagast, H., Krusinska, E., Reha, A. & on behalf of the, E. S. G. 2020. Wound closure in epidermolysis bullosa: data from the vehicle arm of the phase 3 ESSENCE Study. *Orphanet J Rare Dis*, 15, 190.
15. Zidorio, A. P., Togo, C., Jones, R., Dutra, E. & de Carvalho, K. 2019. Resting Energy Expenditure and Protein Balance in People with Epidermolysis Bullosa. *Nutrients*, 11.
16. Moss, C., Wong, A. & Davies, P. 2009. The Birmingham Epidermolysis Bullosa Severity score: development and validation. *The British journal of dermatology*, 160, 1057-65.

17. Hirsch, T., Rothoefl, T., Teig, N., Bauer, J. W., Pellegrini, G., De Rosa, L., Scaglione, D., Reichelt, J., Klausegger, A., Kneisz, D., Romano, O., Secone Seconetti, A., Contin, R., Enzo, E., Jurman, I., Carulli, S., Jacobsen, F., Luecke, T., Lehnhardt, M., Fischer, M., Kueckelhaus, M., Quaglino, D., Morgante, M., Bicciato, S., Bondanza, S. & De Luca, M. 2017. Regeneration of the entire human epidermis using transgenic stem cells. *Nature*, 551, 327-32.
18. Reinke, J. M. & Sorg, H. 2012. Wound repair and regeneration. *European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales europeennes*, 49, 35-43.
19. Danial, C., Adeduntan, R., Gorell, E. S., Lucky, A. W., Paller, A. S., Bruckner, A., Pope, E., Morel, K. D., Levy, M. L., Li, S., Gilmore, E. S. & Lane, A. T. 2015. Prevalence and characterization of pruritus in epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*, 32, 53-9.
20. Henderson, J., Ferguson, M. W. J. & Terenghi, G. 2012. The feeling of healing. *Plastic and reconstructive surgery*, 129, 223e-4e.
21. Snauwaert, J. J., Yuen, W. Y., Jonkman, M. F., Moons, P., Naulaers, G. & Morren, M. A. 2014. Burden of itch in epidermolysis bullosa. *The British journal of dermatology*, 171, 73-8.
22. Mack, M. R. & Kim, B. S. 2018. The Itch-Scratch Cycle: A Neuroimmune Perspective. *Trends in immunology*, 39, 980-91.
23. Brandling-Bennett, H. A. & Morel, K. D. 2010. Common wound colonizers in patients with epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*, 27, 25-8.
24. Denyer, J., Pillay, E. & Clapham, J. 2017. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. *Wounds International*, 2017.
25. El Hachem, M., Zambruno, G., Bourdon-Lanoy, E., Ciasulli, A., Buisson, C., Hadj-Rabia, S., Diociaiuti, A., Gouveia, C. F., Hernández-Martín, A., de Lucas Laguna, R., Dolenc-Voljč, M., Tadini, G., Salvatori, G., De Ranieri, C., Leclerc-Mercier, S. & Bodemer, C. 2014. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 76.
26. Fine, J.-D., Johnson, L. B., Weiner, M. & Suchindran, C. 2008. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *The Journal of pediatrics*, 152, 276-80. e2.
27. Horn, H. M. & Tidman, M. J. 2002. Quality of life in epidermolysis bullosa. *Clinical and experimental dermatology*, 27, 707-10.
28. Fine, J. D., Johnson, L. B., Weiner, M. & Suchindran, C. 2004. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. *Clinical and experimental dermatology*, 29, 122-7.
29. Fine, J. D. 2013. Cumulative life course impairment by epidermolysis bullosa. *Current problems in dermatology*, 44, 91-101.

30. Feinstein, J. A., Jambal, P., Peoples, K., Lucky, A. W., Khuu, P., Tang, J. Y., Lara-Corrales, I., Pope, E., Wiss, K., Hook, K. P., Levin, L. E., Morel, K. D., Paller, A. S., McCuaig, C. C., Powell, J., Eichenfield, L. F., Price, H., Levy, M. L., Schachner, L. A., Browning, J. C., Bayliss, S., Jahnke, M., Shwayder, T., Glick, S. A. & Bruckner, A. L. 2019. Assessment of the Timing of Milestone Clinical Events in Patients With Epidermolysis Bullosa From North America. *JAMA dermatology*, 155, 196-203.
31. Has, C., Liu, L., Bolling, M. C., Charlesworth, A. V., El Hachem, M., Escámez, M. J., Fuentes, I., Büchel, S., Hiremagalore, R., Pohla-Gubo, G., van den Akker, P. C., Wertheim-Tysarowska, K. & Zambruno, G. 2020. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. *The British journal of dermatology*, 182, 574-92.
32. Pillay, E. & Clapham, J. 2018. Development of best clinical practice guidelines for epidermolysis bullosa. *Wounds International*, 9, 20-7.
33. Condorelli, A. G., Dellambra, E., Logli, E., Zambruno, G. & Castiglia, D. 2019. Epidermolysis Bullosa-Associated Squamous Cell Carcinoma: From Pathogenesis to Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci*, 20, 5707.
34. Bruckner, A. L., Losow, M., Wisk, J., Patel, N., Reha, A., Lagast, H., Gault, J., Gershkowitz, J., Kopelan, B., Hund, M. & Murrell, D. F. 2020. The challenges of living with and managing epidermolysis bullosa: insights from patients and caregivers. *Orphanet J Rare Dis*, 15, 1.
35. European Medicines Agency (EMA) 2022. European Public Assessment Report Filsuvez®.
36. Gear, R., Poke, G., Neas, K., Finnigan, J., Cassidy, S., Forsyth, D., Blishen, M. & Purvis, D. 2022. Epidemiological, clinical, pathological and genetic characteristics of epidermolysis bullosa in New Zealand. *The Australasian journal of dermatology*, 63, 62-7.
37. Petrof, G., Papanikolaou, M., Martinez, A. E., Mellerio, J. E., McGrath, J. A., Bardhan, A., Harper, N., Heagerty, A., Ogboli, M., Chiswell, C. & Moss, C. 2022. The epidemiology of epidermolysis bullosa in England and Wales: data from the national epidermolysis bullosa database. *The British journal of dermatology*, 186, 843-8.
38. Baardman, R., Yenamandra, V. K., Duipmans, J. C., Pasmooij, A. M. G., Jonkman, M. F., van den Akker, P. C. & Bolling, M. C. 2021. Novel insights into the epidemiology of epidermolysis bullosa (EB) from the Dutch EB Registry: EB more common than previously assumed? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 35, 995-1006.
39. Fine, J. D. 2016. Epidemiology of Inherited Epidermolysis Bullosa Based on Incidence and Prevalence Estimates From the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA dermatology*, 152, 1231-8.

40. Hammersen, J., Has, C., Naumann-Bartsch, N., Stachel, D., Kiritsi, D., Söder, S., Tardieu, M., Metzler, M., Bruckner-Tuderman, L. & Schneider, H. 2016. Genotype, Clinical Course, and Therapeutic Decision Making in 76 Infants with Severe Generalized Junctional Epidermolysis Bullosa. *The Journal of investigative dermatology*, 136, 2150-7.
41. Hernandez-Martín, A., Aranegui, B., Escámez, M. J., de Lucas, R., Vicente, A., Rodríguez-Díaz, E., Bernabeu-Wittel, J., Gonzalez-Hermosa, R., García-Patos, V., Ginarte, M., Mascaró, J. M., Jr., Corredera, C., Baselga, E., Santiago, J. L., Chaves, A., Román, C., Evole, M., Martin-Santiago, A., Torrelo, A., Del Río, M., Feito, M., Gonzalez-Enseñat, M. A., Romero, G., Morcillo-Makow, E., Abaitua, I. & García-Doval, I. 2013. Prevalence of dystrophic epidermolysis bullosa in Spain: a population-based study using the 3-source capture-recapture method. Evidence of a need for improvement in care. *Actas dermo-sifiliograficas*, 104, 890-6.
42. Kelly-Mancuso, G., Kopelan, B., Azizkhan, R. G. & Lucky, A. W. 2014. Junctional epidermolysis bullosa incidence and survival: 5-year experience of the Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association of America (DebRA) nurse educator, 2007 to 2011. *Pediatr Dermatol*, 31, 159-62.
43. Yuen, W. Y., Lemmink, H. H., van Dijk-Bos, K. K., Sinke, R. J. & Jonkman, M. F. 2011. Herlitz junctional epidermolysis bullosa: diagnostic features, mutational profile, incidence and population carrier frequency in the Netherlands. *The British journal of dermatology*, 165, 1314-22.
44. Kho, Y. C., Rhodes, L. M., Robertson, S. J., Su, J., Varigos, G., Robertson, I., Hogan, P., Orchard, D. & Murrell, D. F. 2010. Epidemiology of epidermolysis bullosa in the antipodes: the Australasian Epidermolysis Bullosa Registry with a focus on Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Archives of dermatology*, 146, 635-40.
45. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2). Altersaufbau 2021 [Online]. Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html#!y=2021&v=2> [Zugriff am 18.05.2022].
46. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2022. 12612-0002: Lebendgeborene: Deutschland, Monate, Geschlecht [Online]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12612-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1652859557268#abreadcrumb> [Zugriff am 16.05.2022].
47. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2). Altersaufbau 2026 [Online]. Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/index.html#!y=2026&v=2> [Zugriff am 18.05.2022].

48. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) 2022. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2021. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13 (Stand: 31. März 2022).
49. Kiritsi, D. 2022. Auskunft über Prävalenzdaten des Freiburger EB-Registers (Data on file).
50. Amryt Pharma 2022. Excel zur Herleitung der Patientenzahlen Modul 3A.
51. Fine, J. D., Bauer, E. A., Briggaman, R. A., Carter, D. M., Eady, R. A., Esterly, N. B., Holbrook, K. A., Hurwitz, S., Johnson, L., Lin, A. & et al. 1991. Revised clinical and laboratory criteria for subtypes of inherited epidermolysis bullosa. A consensus report by the Subcommittee on Diagnosis and Classification of the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Am Acad Dermatol*, 24, 119-35.
52. Fine, J. D., Eady, R. A., Bauer, E. A., Briggaman, R. A., Bruckner-Tuderman, L., Christiano, A., Heagerty, A., Hintner, H., Jonkman, M. F., McGrath, J., McGuire, J., Moshell, A., Shimizu, H., Tadini, G. & Uitto, J. 2000. Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*, 42, 1051-66.
53. Fine, J. D., Eady, R. A., Bauer, E. A., Bauer, J. W., Bruckner-Tuderman, L., Heagerty, A., Hintner, H., Hovnanian, A., Jonkman, M. F., Leigh, I., McGrath, J. A., Mellerio, J. E., Murrell, D. F., Shimizu, H., Uitto, J., Vahlquist, A., Woodley, D. & Zambruno, G. 2008. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol*, 58, 931-50.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel[1] und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Filsuvez Gel	Patienten mit JEB oder DEB ab 6 Monaten	Patientenindividuell unterschiedlich; Applikation bei jedem Wundauflagenwechsel	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	---	---	---	---
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; JEB: Junktionale Epidermolysis bullosa				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Filsuvez Gel ist indiziert zur Behandlung von oberflächlichen Wunden im Zusammenhang mit dystropher und junktionaler Epidermolysis bullosa bei Patienten ab 6 Monaten. Filsuvez Gel wird gemäß Fachinformation in einer etwa 1 mm dicken Schicht direkt auf die Wunde appliziert und die Wunde daraufhin mit einer sterilen, nicht haftenden Wundauflage abgedeckt. Alternativ kann das Gel auch direkt auf die der Wunde zugewandten Seite der Wundauflage aufgetragen werden [2]. Eine angebrochene Tube ist unmittelbar nach Gebrauch zu verwerfen. Das Gel wird bei jedem Wundauflagenwechsel erneut aufgetragen, bis die Wunde verheilt ist. Sowohl die Häufigkeit des Wundauflagenwechsels als auch die benötigte Menge ist patientenindividuell und abhängig von der betroffenen Körperoberfläche, der Anzahl der Wunden und weiteren Faktoren. 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. Wie in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 beschrieben, sind DEB und JEB derzeit nicht heilbare Erkrankungen mit immer wieder neu auftretenden Wunden. Es handelt sich daher bei Filsuvez Gel um eine kontinuierliche Dauertherapie jeweils neu entstehender Wunden bis zu ihrem Verschluss, die patientenindividuell unterschiedlich eingesetzt wird.

Wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben wird, gilt der Zusatznutzen von Filsuvez Gel durch die Zulassung und die Einordnung als Orphan Drug gemäß § 35a Abs 1 Satz 10 SGB V und § 12 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht erbracht werden. Daher ist keine zVT festgelegt und es erfolgt für sie keine Darstellung der Kosten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Filsuvez Gel	Patienten mit JEB oder DEB ab 6 Monaten	Patientenindividuell unterschiedlich; Applikation bei jedem Wundauflagenwechsel	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend	---	---	---
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; JEB: Junktionale Epidermolysis bullosa			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Filsuvez Gel	Patienten mit JEB oder DEB ab 6 Monaten	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
Filsuvez Gel	Studienpopulation, medianer Verbrauch aus gesamter Studienphase ^a	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	226,56 Tuben zu je 23,4 g Gel (entspricht 5 301,50 g Gel) ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	---	---	---	---
^a 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. Da es sich bei dem medianen Verbrauch um eine rechnerisch ermittelte Angabe handelt, ist die Angabe von Dezimalstellen in Bezug auf die Anzahl an Tuben nicht mit einem Verwurf gleichzusetzen. Die Details sind untenstehend erläutert. DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; JEB: Junktionale Epidermolysis bullosa				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Verbrauch von Filsuvez Gel richtet sich nach der Anzahl, der Größe und dem Zustand behandlungsbedürftiger Wunden, der betroffenen Körperoberfläche, sowie nach der Häufigkeit des Wundauflagenwechsels und der Dicke der aufgetragenen Gelschicht. Auch das Alter der Patienten spielt hierbei eine Rolle. Im Verlauf der Behandlung mit Filsuvez Gel konnte während der Studie außerdem eine Abnahme der betroffenen Körperoberfläche beobachtet werden. Um eine Annäherung an den tatsächlichen Verbrauch zu treffen, wird auf Studiendaten der Doppelblindphase sowie der Open-Label-Phase der Studie EASE zurückgegriffen, um den Langzeitverbrauch zu approximieren. Der individuelle Versorgungsalltag kann Schwankungen unterliegen, jedoch wird insgesamt nicht von bedeutsamen Unterschieden zur Studienpopulation ausgegangen, da sich die Behandlung von JEB und DEB international nicht

signifikant unterscheidet und daher patientenindividuelle Faktoren einen bedeutend größeren Einfluss auf den tatsächlichen Verbrauch haben. Für detaillierte Informationen zur Studie, ihrem Design und der Studienpopulation wird auf Modul 4 verwiesen. Die Angaben zum Verbrauch sind mit den weiteren Berechnungsschritten in der beigefügten Excel-Tabelle enthalten und wurden in einer nachträglichen Auswertung der Studiendaten generiert [3].

Verbrauch während der gesamten Studienphase (Doppelblindphase zuzüglich Open-Label-Phase)

Die Doppelblindphase der Studie betrug 90 ± 7 Tage; für die Open-Label-Phase umfasst der aktuell verfügbare Datenschnitt weitere 12 Monate. Insgesamt liegen für 192 Patienten Daten zum Verbrauch von Studienbeginn an bzw. ab dem Eintritt in die Open-Label-Phase (in der Doppelblindphase mit Kontrollgel behandelte Patienten) vor. Um eine rechnerische Grundlage für den Jahresdurchschnittsverbrauch zu erzeugen, wurden die patientenindividuellen Daten auf einen medianen Verbrauch pro Patient pro Monat umgerechnet und jeweils alle verfügbaren Daten pro Patient berücksichtigt. Zur bestmöglichen Abbildung des Langzeitverbrauchs wurde auf eine getrennte Darstellung des Verbrauchs verzichtet. Die Werte sind nach Studienphase unterteilt der beigefügten Excel-Datei zu entnehmen [3].

Der mediane Verbrauch pro Monat lag bei 18,88 Tuben. Da es sich bei dem medianen Verbrauch um eine rechnerisch ermittelte Angabe handelt, ist die Angabe von Dezimalstellen in Bezug auf die Anzahl an Tuben nicht mit einem Verwurf gleichzusetzen. Für die Darstellung im Dossier wird aufgrund der weniger für Ausreißer anfälligen Methodik auf den mittleren Verbrauch (Median) abgestellt, für die Interpretation der Verbrauchsdaten sollte jedoch der patientenindividuelle Charakter der Anwendung berücksichtigt werden. Der mediane Verbrauch pro Monat betrug 441,79 g Gel ($18,88 \times 23,4$ g pro Tube). Auf ein Jahr fortgeschrieben entspricht dies einem rechnerischen medianen Verbrauch von 226,56 Tuben ($18,88 \times 12$), bzw. 5 301,50 g Gel ($226,56 \times 23,4$ g pro Tube). Es zeigt sich zudem, dass unter Einbezug von Langzeitdaten der Open-Label-Phase ein niedrigerer Verbrauch im Vergleich zur Doppelblindphase gemessen wurde, was auf eine gute Wirksamkeit im Krankheitsverlauf hinweist und potenziell die reduzierte Anzahl notwendiger Wundauflagenwechsel und / oder verminderte Wundbelastung reflektiert (s. separate Excel-Tabelle [3]). Dies bestätigt sich durch die Häufigkeit des Wundauflagenwechsels in der Doppelblindphase: Zu Baseline waren im Filsuvez-Arm im Durchschnitt noch 4,81 Wechsel pro Woche erforderlich, während zu Tag 90 die Frequenz um 0,51 Wechsel abnahm. Dieser Unterschied war signifikant unterschiedlich zum Kontrollgel-Arm, der sogar eine leichte Zunahme der Frequenz um 0,04 Wechsel aufwies (s. Modul 4 Ergebnisse für „Häufigkeit des Wundauflagenwechsels“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Filsuvez Gel (Filsuvez®) 1 Tube zu 23,4 g Gel PZN: 18190857	361,50 €	340,34 € [1,77 € ^a ; 19,39 € ^b]
Filsuvez Gel (Filsuvez®) 30 Tuben zu je 23,4 g Gel PZN: Noch nicht vergeben ^c	10.243,19 €	9.659,72 € [1,77 € ^a ; 581,70 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend	---	---
^a Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V ^b Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V ^c Die entsprechende Variation zur Anzeige der Packung à 30 Tuben ist derzeit anhängig, daher ist für diese Packungsgröße noch keine PZN verfügbar. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den verfügbaren Packungen, den Apothekenabgabepreisen und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten des zu bewertenden Arzneimittels wurden für die Packung à 1 Tube der Lauer-Taxe (Stand: 01.09.2022) entnommen [4]. Die entsprechende Variation zur Anzeige der Packung à 30 Tuben ist derzeit anhängig, daher ist diese Packungsgröße noch nicht in der Lauer-Taxe abgebildet. Die Angaben entsprechen den für die entsprechende Meldung geplanten Angaben des pharmazeutischen Unternehmers. Die Markteinführung der Packung à 30 Tuben wird für den 01.11.2022 erwartet.

Die Angaben der Kosten pro Packung in Tabelle 3-10 entsprechen dem jeweiligen Apothekenabgabepreis. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro sind unter Abzug folgender gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet worden:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 €
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer

Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Filsuvez Gel (Filsuvez®)

1 Tube zu 23,4 g Gel

Der Apothekenabgabepreis von Filsuvez Gel mit einer Packungsgröße von 1 Tube zu 23,4 g Gel beträgt 361,50 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) sowie des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (19,39 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 340,34 € pro Packung an.

30 Tuben zu je 23,4 g Gel

Der Apothekenabgabepreis von Filsuvez Gel mit einer Packungsgröße von 30 Tuben zu je 23,4 g Gel beträgt 10.243,19 €. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) sowie des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (581,70 €) fallen Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 9.659,72 € pro Packung an.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Filsuvez Gel	Patienten mit JEB oder DEB ab 6 Monaten	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	---	---	---	---
DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; JEB: Junktionale Epidermolysis bullosa				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fachinformation sind durch den Einsatz von Filsuvez Gel keine spezifischen Leistungen zu erbringen, die über die übliche Versorgung von Patienten mit JEB oder DEB hinausgehen [2]. Die notwendigerweise erforderlichen sterilen, nicht haftenden Wundauflagen werden in der Behandlung regelhaft eingesetzt [5; 6]. Die Daten zum Verbrauch zeigen zudem, dass der positive Einfluss auf die Heilung mit einer Abnahme der Wundbelastung einherging (s. Ausführungen in Modul 4) und mit der Reduktion der Frequenz des Wundauflagenwechsels weniger Filsuvez Gel erforderlich war. Es wird somit davon ausgegangen, dass der begleitende Einsatz der sterilen, nicht haftenden Wundauflagen über die Zeit zurückgeht (Häufigkeit und / oder erforderliche Wundauflagengröße) und entsprechend sogar zu Einsparungen führen könnte. Daher wird vorliegend für den Einsatz von Filsuvez Gel nicht von zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen ausgegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	---
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen erforderlich.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Filsuvez Gel	Patienten mit JEB oder DEB ab 6 Monaten	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend	---	---	---
DEB: Dystrophie Epidermolysis bullosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; JEB: Junktionale Epidermolysis bullosa			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittel-kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Filsuvez Gel	Patienten mit JEB oder DEB ab 6 Monaten	Patienten-individuell unterschiedlich	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Patienten-individuell unterschiedlich
Filsuvez Gel	Studien-population, medianer Verbrauch aus gesamter Studienphase ^a	72.950,21 € ^b	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	72.950,21 € ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nicht zutreffend	---	---	---	---	---
^a 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. Die Details sind unter Abschnitt 3.3.2 erläutert. ^b Die Jahrestherapiekosten wurden basierend auf der Packungsgröße à 30 Tuben berechnet, da es sich hierbei um die wirtschaftlichste Packungsgröße handelt. DEB: Dystrophe Epidermolysis bullosa; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; JEB: Junctionale Epidermolysis bullosa					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Behandlung von Patienten mit JEB und DEB hängt von einer Vielzahl patientenindividueller Faktoren ab. Die derzeitige Therapie im Sinne einer Best Supportive Care (BSC) könnte durch die Anwendung von Filsuvez Gel in Bezug auf verschiedene Faktoren modifiziert werden. So weisen die Daten zum abnehmenden Verbrauch von Filsuvez Gel in der Studie EASE darauf hin, dass weniger Wundauflagenwechsel notwendig sind und / oder eine geringere Fläche behandelt werden muss. Potenziell könnten daher auch weitere Komplikationen wie beispielsweise Infektionen reduziert werden und die Behandlung mit BSC somit in einer veränderten Form stattfinden. Aufgrund des großen Leidensdrucks der Patienten und mangels zugelassener Therapiealternativen kann von einem hohen Versorgungsanteil mit Filsuvez Gel ausgegangen werden. Konkrete Abschätzungen hierzu können jedoch derzeit nicht getroffen werden. Der potenzielle Einfluss von Versorgungsbereich, Therapieabbrüchen, Patientenpräferenzen und Kontraindikationen wird untenstehend beschrieben.

Versorgungsbereich

JEB und DEB sind chronische Erkrankungen, die vorrangig ambulant versorgt werden. Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und der Ausprägung von Folge- bzw. Begleiterkrankungen sind intermittierend (teil-)stationäre Behandlungen erforderlich, deren Frequenz und Dauer individuell stark variieren und deshalb nicht abschließend beurteilt werden können.

Therapieabbrüche

Einen Einfluss auf den zu erwartenden Versorgungsanteil eines Arzneimittels können sowohl der Schweregrad der Erkrankung als auch nicht tolerierbare Arzneimittelnebenwirkungen haben, die jeweils zu einem Therapieabbruch führen. In der Studie EASE brachen 3 (3 %) von 108 auf Filsuvez Gel randomisierte Patienten und 4 (4 %) von 113 auf Kontrollgel randomisierte Patienten die Studie während der doppelblinden Behandlungsphase aufgrund eines Unerwünschten Ereignisses ab. Die Therapieabbrüche sind nicht spezifisch auf Filsuvez Gel zurückzuführen und eine Verschlechterung der betrachteten Zielwunde führte in keinem Fall zu einem Abbruch im Filsuvez Gel-Arm. Es ist daher insgesamt von einer sicheren Anwendung und niedrigen Therapieabbruchrate bei der Behandlung mit Filsuvez Gel auszugehen.

Patientenpräferenzen

Da es sich bei der Behandlung von JEB und DEB um eine regelhaft topische Therapie handelt, ist kein negativer Einfluss von Patientenpräferenzen auf die Behandlung mit Filsuvez Gel zu erwarten.

Kontraindikationen

Die Anwendung von Filsuvez Gel ist gemäß Fachinformation kontraindiziert bei [2]:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (raffiniertes Trockenextrakt aus Rinde von *Betula pendula/Betula pubescens* (entsprechend 0,5 - 1,0 g Birkenrinde), quantifiziert auf 84 – 95 mg Triterpene)
- Überempfindlichkeit gegen raffiniertes Sonnenblumenöl

Zusammenfassend lassen sich keine konkreten Versorgungsanteile ableiten.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein konkreter Versorgungsanteil kann nicht mit ausreichender Sicherheit eingeschätzt werden. Es wird daher darauf verzichtet, mögliche Änderungen der Jahrestherapiekosten vorzunehmen. Unter Filsuvez Gel zeigt sich eine potenzielle Abnahme des Verbrauchs: Der mediane Verbrauch ist in der Open-Label-Phase im Vergleich zur Doppelblindphase rückläufig aufgrund der Abnahme der Gesamtkörperwundbelastung und der Verbandwechselfrequenz. Filsuvez Gel bewirkt jedoch keine Heilung der Erkrankung; es handelt sich somit um eine Dauertherapie. Es ist nicht auszuschließen, dass es Phasen gibt, in denen die Frequenz des Wundaufgabenwechsels oder die Wundlast (wieder) steigen (z. B. im Rahmen topischer oder systemischer Infektionen). Diese möglicherweise auftretenden Schwankungen treten jedoch grundsätzlich individuell auf, weshalb nicht von einer systematischen Änderung der Jahrestherapiekosten ausgegangen werden kann.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel Filsuvez Gel basieren auf der Fachinformation [2].

Die Berechnungen sowie die ergänzenden Daten zum Durchschnittsverbrauch sind der beigefügten Excel-Tabelle entnommen [3].

Die Kosten sind der Lauer-Taxe zum Stand 01.09.2022 entnommen (Packung à 1 Tube) bzw. basieren auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (Packung à 30 Tuben) [4].

Die im Rahmen der regulären Behandlung zu erbringenden Leistungen entstammen allgemeinen klinische Wundbehandlungsrichtlinien [5; 6].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Singh Gambhir, R., Singh Dhaliwal, J., Aggarwal, A., Anand, S., Anand, V. & Kaur Bhangu, A. 2020. Covid-19: a survey on knowledge, awareness and hygiene practices among dental health professionals in an Indian scenario. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*, 71, 223-9.
2. Amryt Pharmaceuticals DAC 2022. Fachinformation Filsuvez[®] - Stand Juni 2022.
3. Amryt Pharma 2022. Filsuvez Gel (Birken-Triterpene) (Filsuvez[®]): Excel-Datei zum Nachweis der Berechnungen im Abschnitt 3.3.
4. Lauer-Fischer GmbH 2022. LAUER-TAXE[®] Online 4.0 - Stand: 01.09.2022.
5. Denyer, J., Pillay, E. & Clapham, J. 2017. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. An International Consensus. *Wounds International*, 2017.
6. Pillay, E. & Clapham, J. 2018. Development of best clinical practice guidelines for epidermolysis bullosa. *Wounds International*, 9, 20-7.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben für die qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Filsuvez Gel entnommen (Abschnittangaben beziehen sich auf die Fachinformation) [1].

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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. Die in klinischen Studien behandelte Gesamtwundfläche betrug maximal 5.300 cm² bei einer medianen Gesamtwundfläche von 735 cm². 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.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Es wurden keine Studien mit Filsuvez[®] bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion durchgeführt. Für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sind weder Dosisanpassungen noch besondere Maßnahmen vorgesehen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen (6 Monate oder älter) ist die Gleiche wie bei Erwachsenen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Filsuvez[®] bei Kindern im Alter unter 6 Monaten ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zum Auftragen auf die Haut.

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. Die Tube sollte nach dem Gebrauch entsorgt werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Bei Patienten, die mit Filsuvez[®] behandelt wurden, sind Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Anzeichen und Symptome einer lokalen oder systemischen Überempfindlichkeit auftreten, muss Filsuvez[®] sofort abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Wundinfektion

Das Gel ist steril. Eine Wundinfektion ist jedoch eine erhebliche und schwerwiegende Komplikation, die während der Wundheilung auftreten kann. Es wird empfohlen, im Fall einer Infektion die Behandlung zu unterbrechen. Eine zusätzliche Standardbehandlung kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Die Behandlung kann wieder aufgenommen werden, sobald die Infektion abgeklungen ist.

Plattenepithelkarzinom und andere Hautkrebsarten

Bei Patienten mit dystropher Epidermolysis bullosa (DEB) und junktionaler Epidermolysis bullosa (JEB) besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms. Obwohl bisher kein erhöhtes Hautkrebsrisiko im Zusammenhang mit Filsuvez[®] festgestellt wurde, kann ein theoretisch erhöhtes Hautkrebsrisiko im Zusammenhang mit der Anwendung von Filsuvez[®] nicht ausgeschlossen werden. Im Falle der Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms oder anderer Hautkrebsarten sollte die Behandlung des betroffenen Bereichs abgebrochen werden.

Anwendung bei dominanter dystropher EB (DDEB) und junktionaler EB (JEB)

Die Menge der klinischen Daten zur Anwendung von Filsuvez[®] bei Patienten mit DDEB und JEB ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Der Zustand des Patienten sollte regelmäßig überprüft werden, um den Nutzen einer fortlaufenden Behandlung zu beurteilen.

Birkenpollenallergie

Die Anwendung von Filsuvez® bei Personen mit Birkenpollenallergie ist sicher, da die entsprechenden Allergene nicht in diesem Arzneimittel enthalten sind.

Unbeabsichtigter Kontakt mit den Augen

Bei Kontakt mit den Augen sollte das Produkt durch Augenspülung entfernt werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da die systemische Exposition des Hauptbestandteils Betulin nach Anwendung auf der Haut vernachlässigbar ist, ist keine Wechselwirkung mit systemischen Behandlungen zu erwarten. Wechselwirkungen mit topischen Arzneimitteln wurden in klinischen Studien nicht untersucht. Andere topische Arzneimittel sollten nicht gleichzeitig mit Filsuvez®, sondern, je nach klinischer Notwendigkeit, nacheinander oder abwechselnd angewendet werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Filsuvez® bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Da die systemische Exposition durch Filsuvez® zu vernachlässigen ist, wird davon ausgegangen, dass während einer Schwangerschaft keine Wirkungen auftreten. Filsuvez® kann während der Schwangerschaft angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Birkenrindenextrakt/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es wird angenommen, dass Filsuvez® keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, weil die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Filsuvez® vernachlässigbar ist. Filsuvez® kann während der Stillzeit angewendet werden, es sei denn, die Behandlung erfolgt im Brustbereich.

Fertilität

Bei männlichen und weiblichen Ratten, denen Birkenrindenextrakt verabreicht wurde, wurden keine nachteiligen Auswirkungen auf die Fertilität festgestellt. Da die systemische Exposition vernachlässigbar ist, sind keine Auswirkungen auf die menschliche Fertilität zu erwarten.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Filsuvez® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse und -Terminologie aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In Tabelle 3-15 sind alle in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen aufgeführt.

Tabelle 3-15: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Wundinfektionen	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen*	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Wundkomplikation*	Pruritis	
			Dermatitis ^a
			Ausschlag mit Juckreiz ^a
			Purpura ^a
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reaktionen an der Applikationsstelle* (z. B. Schmerzen an der Applikationsstelle und Pruritis an der Applikationsstelle)	Schmerz ^a

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Wundkomplikation* ^a	Wundsekretion
* Siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen ^a Nebenwirkungen, die in Studien bei Patienten mit Verbrennungswunden vom Grad 2a oder Spalthauttransplantaten beobachtet wurden			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

In klinischen Studien bei Patienten mit EB wurden häufig überempfindlichkeitsartige Reaktionen beobachtet. Zu diesen Reaktionen gehören Ausschlag, Urtikaria und Ekzem, die bei 1,3 % der Patienten leicht und bei 0,4 % der Patienten schwer waren. Spezifische Empfehlungen, siehe Abschnitt 4.4.

Reaktionen an der Applikationsstelle

Leichte oder mäßige Reaktionen an der Applikationsstelle sind häufig und umfassen Schmerzen an der Applikationsstelle und Pruritis an der Applikationsstelle.

Wundkomplikation

In Studien an Patienten mit Epidermolysis bullosa umfassten Wundkomplikationen verschiedene Arten lokaler Komplikationen wie eine Vergrößerung der Wunde, eine Wiedereröffnung der Wunde und Wundschmerz.

In Studien an Patienten mit Verbrennungswunden oder Spalthauttransplantaten umfassten Wundkomplikationen verschiedene Arten lokaler Komplikationen wie Komplikationen nach dem Eingriff, Wundnekrose, Wundsekretion, verzögerte Heilung oder Wundentzündung.

Kinder und Jugendliche

70 % (n = 156) der randomisierten Patienten in der Zulassungsstudie (siehe Abschnitt 5.1) waren unter 18 Jahre alt, das mediane Alter lag bei 12 Jahren. 8 % (n = 17) der Patienten waren unter 4 Jahre alt und 2 Patienten waren unter 1 Jahr alt. Die in der Gesamtpopulation beobachteten Nebenwirkungen waren vergleichbar mit denen, die in der pädiatrischen Population beobachtet wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

Überdosierung

Eine Überdosierung von Filsuvez[®] ist unwahrscheinlich. Bei einer täglichen Anwendung von maximal 69 g über mehr als 90 Tage wurde kein Fall einer Überdosierung gemeldet.

Zur versehentlichen Einnahme von Filsuvez[®] liegen keine Daten vor. Die weitere Behandlung sollte nach klinischer Indikation erfolgen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Annex IIb des European Public Assessment Reports (EPAR) handelt es sich bei Filsuvez[®] um ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Filsuvez[®] liegt kein Annex IV vor. Es finden sich jedoch entsprechende Angaben in Annex II [2].

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen entstammen dem EPAR [2].

Tabelle 3-16: Liste wichtiger identifizierter und potenzieller Risiken, sowie fehlender Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> Allergische Reaktion / Überempfindlichkeitsreaktion (bei Patienten mit oberflächlichen Wunden)
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> Wundinfektion, verlängerte Heilung von Verbrennungswunden und Risiko einer hypertrophen Narbenbildung, wenn die Operation verzögert ist (bei Patienten mit oberflächlichen Wunden) Plattenepithelkarzinome und andere maligne Hauterkrankungen (bei Patienten mit Epidermolysis bullosa)
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> Anwendung bei Patienten mit unterschiedlichen Hauttypen hinsichtlich ethnischer Herkunft/Fitzpatrick-Hauttyp

Tabelle 3-17: Pharmakovigilanzplan

Studie/Status	Zusammenfassung der Studienziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fälligkeitsdaten
Kategorie 1 - Einführung von verpflichtenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sind				
Nicht zutreffend.				
Kategorie 2 - Einführung von verpflichtenden zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, bei denen es sich um besondere Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen handelt				
Nicht zutreffend.				

Kategorie 3 - Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Filsuvez® Beobachtungsstudie zur Sicherheits- und Wirksamkeitsbewertung auf der Grundlage eines Registers für EB (FOStER-EB) [(AEB-21)] Geplant	Erhebung präspezifizierter Sicherheitsdaten bei Patienten mit EB unabhängig von ihrem Behandlungsschema, um die Inzidenz von Hautmalignomen einschließlich Plattenepithelkarzinomen bei EB-Patienten, die mit Filsuvez® behandelt wurden, zu bewerten und Daten in einer Kontrollpopulation bereitzustellen, die mit SoC behandelt wird.	Bewertung der Langzeitsicherheit von Filsuvez® bei Patienten, die wegen EB behandelt werden, in Bezug auf Inzidenz, Schweregrad und Kausalität von malignen Hauterkrankungen (einschließlich Plattenepithelkarzinome, Basalzellkarzinome und maligne Melanome) und Anwendung bei Patienten mit unterschiedlichen Hauttypen hinsichtlich der ethnischen Herkunft.	Einreichung des Studienprotokolls (zusammen mit Machbarkeitsbewertung)	Innerhalb von 6 Monaten nach der EC-Entscheidung
			Voraussichtlicher Beginn der Datenerhebung (Patientenrekrutierung)	Q3 2023
			Voraussichtliches Enddatum der Datenerhebung	Wenn der Lenkungsausschuss des Registers feststellt, dass die wissenschaftliche Frage beantwortet wurde
			Einreichung von jährlichen Studienberichten	Jährlich während der Laufzeit der registerbasierten Studie

EB: Epidermolysis bullosa; EC: European Commission (Europäische Kommission); SoC: Standard of Care

Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-18: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Indikation	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtiges identifiziertes Risiko Allergische Reaktion / Überempfindlichkeitsreaktion	Oberflächliche Wunden (Episalvan)	Routine Risikominimierungskommunikation: <i>SmPC Abschnitt 4.3, 4.4 und 4.8</i> <i>PL Abschnitt 2 und 4</i> Andere Routine Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformation hinaus:	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:

Sicherheitsbedenken	Indikation	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		Rechtsstatus: Arzneimittel verschreibungspflichtig	Keine.
Wichtiges potenzielles Risiko 1 Wundinfektion	Oberflächliche Wunden (Episalvan)	Routine Risikominimierungskommunikation: <i>SmPC Abschnitt 4.4 und 4.8</i> <i>PL Abschnitt 2 und 4</i> Andere Routine Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformation hinaus: Rechtsstatus: Arzneimittel verschreibungspflichtig	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine.
Wichtiges potenzielles Risiko 2 Verlängerte Heilung von Verbrennungswunden und Risiko einer hypertrophen Narbenbildung, wenn die Operation verzögert wird	Oberflächliche Wunden (Episalvan)	Routine Risikominimierungskommunikation: <i>SmPC Abschnitt 4.4</i> <i>PL Abschnitt 2</i> Andere Routine Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformation hinaus: Rechtsstatus: Arzneimittel verschreibungspflichtig	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine.
Wichtiges potenzielles Risiko 3 Plattenepithelkarzinom und andere maligne Hauterkrankungen	Epidermolysis bullosa	Routine Risikominimierungskommunikation: <i>SmPC Abschnitt 4.4</i> <i>PL Abschnitt 2</i> Andere Routine Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformation hinaus: Rechtsstatus: Arzneimittel verschreibungspflichtig	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Follow-Up Fragebogen für maligne Hauterkrankungen Monitorierung des Risikos unter Verwendung von ‚Hautneoplasmen, maligne und unspezifiziert (SMQ)‘ und ‚böartige Tumore

Sicherheitsbedenken	Indikation	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
			der Haut (SMQ) ⁴ während der monatlichen Signalmanagement-Aktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Filsuvez Beobachtungsstudie zur Sicherheits- und Wirksamkeitsbewertung auf der Grundlage eines Registers für EB (FOSter EB) [(AEB 21)]
Fehlende Information 1 Wechselwirkungen mit anderen topisch applizierten Arzneimitteln	Oberflächliche Wunden (Episalvan)	Routine Risikominimierungskommunikation: <i>SmPC Abschnitt 4.5</i> <i>PL Abschnitt 2</i> Andere Routine Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformation hinaus: Rechtsstatus: Arzneimittel verschreibungspflichtig	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine.
Fehlende Information 2 Anwendung bei Patienten mit unterschiedlichen Hauttypen hinsichtlich ethnischer Herkunft / Fitzpatrick-Hauttypen	Oberflächliche Wunden (Episalvan) Epidermolysis Bullosa	Routine Risikominimierungskommunikation: Keine. Andere Routine Risikominimierungsmaßnahmen über die Produktinformation hinaus: Nicht zutreffend. Rechtsstatus: Arzneimittel verschreibungspflichtig	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signaldetektion hinausgehen: Keine. Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Filsuvez Beobachtungsstudie zur Sicherheits- und

Sicherheitsbedenken	Indikation	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
			Wirksamkeitsbewertung auf der Grundlage eines Registers für EB (FOStER EB) [(AEB 21)]
EB: Epidermolysis bullosa; PL: Package leaflet (Packungsbeilage); SmPC: Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels); SMQ: Standardised MedDRA Queries			

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieverstehens, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurde die Fachinformation sowie der EPAR herangezogen [1; 2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amryt Pharmaceuticals DAC 2022. Fachinformation Filsuvez[®] - Stand Juni 2022.

2. European Medicines Agency (EMA) 2022. European Public Assessment Report Filsuvez®.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend.		

Es wurden keine Leistungen identifiziert, die nicht bereits im Rahmen der GKV bestehen.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Juni 2022 Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen sind im aktuell gültigen einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog abgebildet [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen

Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen sind im aktuell gültigen einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog abgebildet [1].

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 3. Quartal 2022 [1].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2022. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2022.