

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Birkenrindenextrakt (D-862)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 9. Januar 2023

von 15:29 Uhr bis 16:33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amryt Pharma GmbH:**

Frau Peper

Herr Dr. Eisen

Frau Dr. Assmann

Frau Dr. Löwe

Angemeldete Teilnehmende für die **Uniklinik Freiburg (Klinik für Dermatologie und Venerologie):**

Frau Prof. Dr. Kiritsi

Frau Dr. Schauer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Krystal Biotech:**

Herr Dr. Trilling

Frau Dr. von Wulffen

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA! Wir haben den ersten Anhörsungstag im neuen Jahr. All denjenigen, die in diesem Jahr noch nicht bei uns waren, wünsche ich auf diesem Wege noch ein frohes neues Jahr in der Hoffnung, dass die weltpolitischen Gegebenheiten ein bisschen besser werden, als sie sich im vergangenen Jahr dargestellt haben. Wir sind jetzt in der mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Birkenrindenextrakt, Orphan, Markteinführung zur Behandlung von oberflächlichen Wunden bei Epidermolysis bullosa. Wir haben als Basis für diese Orphan-Bewertung die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 1. Dezember des vergangenen Jahres. Zu der haben Stellungnahmen abgegeben der pharmazeutische Unternehmer, Amryt Pharma GmbH, Frau Professor Dr. Kiritsi und Frau Dr. Schauer von der Uniklinik Freiburg, hier von der Klinik für Dermatologie und Venerologie, als weiteres pharmazeutisches Unternehmen die Firma Krystal Biotech und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir auch heute Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen, damit das dokumentiert ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Amryt Pharma, sind Frau Peper, Herr Dr. Eisen, Frau Dr. Assmann und Frau Dr. Löwe zugeschaltet, aus Freiburg Frau Professor Dr. Kiritsi und Frau Dr. Schauer, von Krystal Herr Dr. Trilling und Frau Dr. von Wulfen sowie vom vfa Herr Dr. Rasch. Ist sonst noch jemand eingeloggt, der nicht aufgerufen worden ist? – Das sehe ich nicht.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf den Wirkstoff und auf die Dossierbewertung der FB Med Bezug nehmend einzuführen. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Peper, bitte.

Frau Peper (Amryt): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einladung zur heutigen Anhörung von Filsuvez, der ersten und einzig zugelassenen Therapie für Epidermolysis bullosa. Wir freuen uns sehr, dass wir heute die Gelegenheit zu einem direkten Austausch mit Ihnen haben. Wer ist das „wir“? Herr Dr. Eisen ist Medizinischer Direktor bei Amryt Pharma, Frau Dr. Sandra Löwe hat unter anderem als medizinischer Monitor die EASE-Studie begleitet. Frau Dr. Assmann von der Firma SmartStep hat uns bei der Erstellung des Nutzenbewertungsdossiers geholfen und steht für Fragen zum Dossier zur Verfügung. Mein Name ist Martina Peper. Ich bin Geschäftsführerin der Amryt Pharma GmbH. Amryt ist ein kleines, auf die Entwicklung neuer Therapieoptionen für seltene Erkrankungen spezialisiertes Unternehmen. Um bei der Epidermolysis bullosa, bei EB, einen Beitrag leisten zu können, hat Amryt im Jahr 2016 die Birken GmbH erworben. Somit kann man wirklich sagen, dass es sich bei Filsuvez um eine deutsche Innovation aus Niefern-Öschelbronn handelt. Das liegt in der Nähe von Pforzheim.

Epidermolysis bullosa ist eine schwerwiegende und progrediente Systemerkrankung. Es kommt bei der geringsten mechanischen Belastung zur Blasenbildung und Entwicklung oberflächlicher Wunden der Haut, natürlich äußerlich sichtbar, aber auch für uns unsichtbar auf der Schleimhaut. Die äußere Hautoberfläche stellt unser größtes Organ dar. In der EASE-Studie waren die EB-Patienten im Mittel 12 Jahre alt und hatten durchschnittlich eine von EB betroffene Körperoberfläche von 12 Prozent. Was bedeutet 12 Prozent? 12 Prozent entsprechen 12 Handflächen dieses Kindes (Frau Peper [Amryt] zeigt ein Bild). Diese 12 Handflächen bedeuten eine offene Wunde auf der kompletten Vorderseite des Rumpfes dieses Kindes. Wenn man von Wunden spricht, bitte ich jeden, sich daran zu erinnern, wie es sich angefühlt hat, wenn man sich die Hand an einem heißen Topf verbrannt hat. Da reden wir über eine einzige Hand.

Wir möchten das Eingangsstatement gerne zweiteilen. Herr Dr. Eisen übernimmt den zweiten, detaillierteren, medizinischen Teil. Wenn Sie damit einverstanden sind, Herr Vorsitzender, möchte ich gerne das Wort an meinen Kollegen Herrn Dr. Eisen übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sehr gerne. – Bitte schön, Herr Dr. Eisen.

Herr Dr. Eisen (Amryt): Herzlichen Dank. – Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich will eine kurze Einführung zu Filsuvez geben. Dabei werde ich mich auf drei Punkte konzentrieren, die Erkrankung, die Wirkungsweise von Filsuvez und den Nutzen für die betroffenen Patienten.

Bei der angeborenen Epidermolysis bullosa handelt es sich um eine Gruppe seltener, genetisch bedingter Erkrankungen, die mit Blasenbildung der Haut bei bereits geringer mechanischer Belastung einhergehen. Je nach Unterform und Schweregrad ist die Lebenserwartung massiv reduziert. Im Kindesalter ist die Haupttodesursache meist eine Sepsis, im Erwachsenenalter überwiegend ein aggressives Plattenepithelkarzinom. Man unterscheidet vier Haupttypen, von denen die dystrophe und die junctionale Epidermolysis bullosa in den meisten Fällen mit einem schweren Verlauf einhergehen. Deshalb waren diese Subtypen im Fokus der Zulassungsstudie. Wie schon von Frau Peper angedeutet, greift es zu kurz, wenn man die Epidermolysis bullosa als reine Hauterkrankung versteht. Vielmehr muss man sie als komplexe und progrediente Systemerkrankung begreifen. Sie betrifft zuerst die Haut als unser größtes Organ. Im Verlauf entwickeln sich aus den ständigen offenen Wundflächen eine Vielzahl systemischer Folgekomplikationen. Die Wunden kann man am besten mit Verbrennungen 2. Grades vergleichen, wie von Frau Peper schon angerissen. Das Ausmaß variiert patientenindividuell sehr stark. In der Zulassungsstudie für Filsuvez waren im Mittel 12 Prozent der Hautoberfläche betroffen, mit einer sehr breiten Range. Das hat Frau Peper in dem Beispiel von dem 12-jährigen Jungen angesprochen.

Bisher gibt es keinen Therapiestandard für diese Erkrankung, sondern es existieren lediglich supportive Maßnahmen wie Wundauflagen, topische und systemische Antibiotika bei Wundinfektionen oder Schmerzmedikation insbesondere für den Verbandswechsel. Infolge der ständigen Wunden kommt es häufig zu Verwachsungen, unter anderem der Finger und dadurch zur Verkrüppelung und zu massiven Einschränkungen im Alltag. Mit Filsuvez-Gel steht das erste und einzige zugelassene Arzneimittel für diese schwer betroffenen Patienten zur Verfügung. Die Zulassungsstudie zu Filsuvez stellt die weltweit größte Studie bei dieser Erkrankung dar: mit 49 Zentren in 26 Ländern. Darin wurde gezeigt, dass Filsuvez die Wundheilung signifikant und klinisch relevant beschleunigt und bei einem höheren Anteil an Patienten zu einem vollständigen Verschluss der ausgewählten Zielwunde geführt hat. Gleichzeitig sehen wir ein Nebenwirkungsprofil auf Kontrollgelniveau, und das über mittlerweile 15 Monate, was insbesondere bei einer chronischen Erkrankung von zentraler Bedeutung ist.

Besonders hervorheben möchte ich, dass trotz der Seltenheit dieser Erkrankung eine doppelblinde, kontrollierte Studie nach höchstem Evidenzstandard durchgeführt wurde. Wie schon erwähnt, handelt es sich bei der Epidermolysis bullosa um eine chronische Erkrankung mit progredientem Verlauf. Umso bemerkenswerter ist es, dass mit Filsuvez nach insgesamt 15 Monaten Therapie die Body Surface Area Percentage, die von offenen Wunden betroffene Körperoberfläche, signifikant um mehr als die Hälfte oder im Schnitt um 6 Handflächen abgenommen hat. Dies zeigt die nachhaltige Wirkung der Behandlung mit Filsuvez. Diese Abnahme der betroffenen Körperoberfläche geht einher mit einer signifikanten Reduktion der Verbandswechsel und auch der damit verbundenen Schmerzen. Daher handelt es sich bei dem Parameter Body Surface Area Percentage, BSAP, um die Reduktion der langwierigen, schmerzhaften Verbandswchsel aus Sicht von Amryt um wesentliche patientenrelevante Endpunkte. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Peper, herzlichen Dank, Herr Eisen, für diese Einführung. Meine Frage an die klinischen Experten und Expertinnen knüpft an das an, was Sie gerade gesagt haben, Herr Eisen. Es ist eigentlich selbsterklärend, dass

vollständiger Wundverschluss ein wesentliches Therapieziel sein muss. Sie haben das auch in Ihrer Stellungnahme angesprochen, Frau Professor Kiritsi und Frau Dr. Schauer. Wie klassifizieren Sie den medizinischen Vorteil, der sich aus der signifikanten Erhöhung der Körperpartien ergibt, bei denen ein vollständiger Wundverschluss erreicht werden kann? Wie würden Sie den von der medizinischen Bedeutung her einordnen, vielleicht im Lichte dessen, dass wir bei den Daten, bei den Endpunkten und bei den Parametern Wundinfektion, Juckreiz, Schmerz, Schlafbeeinträchtigungen eher keine statistisch signifikanten Unterschiede sehen? Das hat mich ein bisschen irritiert. Denn wenn man die Körperpartien, die befallen sind und auf denen kein vollständiger Wundverschluss erreicht werden kann, um die Hälfte reduziert, hätte ich mir, medizinisch laienhaft, eine Verbesserung bei den anderen Parametern vorgestellt. Wie bewerten Sie – auch das haben Sie in Ihrer Stellungnahme angesprochen – die Reduktion der Häufigkeit notwendiger Wundauflagenwechsel sowohl im Hinblick auf den Therapieerfolg als auch relevante Aspekte wie zum Beispiel Schmerzen? Das ist gerade angesprochen worden. Sie haben es auch in der Stellungnahme adressiert. Ich hätte es gerne im Protokoll der heutigen Anhörung. – Frau Professor Kiritsi, vielleicht können Sie beginnen.

Frau Prof. Dr. Kiritsi (Uniklinik Freiburg): Ich stelle mich kurz vor, damit Sie wissen, was ich mit EB zu tun habe. Ich bin seit 2008 im EB-Zentrum Freiburg tätig, mittlerweile als stellvertretende Leitung des Kompetenzzentrums für „Fragile Haut und Epidermolysis bullosa“. Frau Dr. Schauer und ich leiten das Studienzentrum fragile Haut, wo wir in den letzten Jahren alle Studien, die mit Epidermolysis bullosa zu tun haben, in Deutschland geleitet haben. Das EB-Zentrum in Freiburg ist eines der größten in Europa und auch weltweit. Wir haben viel Erfahrung mit diesen Patienten. Wenn es jetzt in Deutschland laut aktuellem Stand ungefähr 2.000 Patienten mit EB gibt, habe ich die letzten Jahre sicherlich mehr als die Hälfte davon gesehen. Ich kann von daher gut berichten, was diese Patienten ausmacht, welche Probleme sie haben.

Wenn wir jetzt über Filsuvez sprechen und darüber, was die medizinische Relevanz dieser Daten ist, muss man zwar schon zur Kenntnis nehmen, dass dieser primäre Endpunkt erreicht wurde, aber der primäre Endpunkt hat als Fokus nur eine chronische Wunde gehabt. Natürlich ist diese eine chronische Wunde für den Patienten relevant. Aber noch relevanter ist, dass diese Patienten in ihrem Leben Tausende von Wunden entwickeln. Diese Kinder kommen mit Wunden auf die Welt. Sie haben teilweise schon bei der Geburt chronische Wunden. Diese Wunden spielen eine zentrale Rolle im Leben dieser Patienten, das von ständigem Verbandswechsel und Schmerzen übersät ist. Von daher muss man die Relevanz dieser Daten für die ganze Körperoberfläche, die betroffen ist, sehen. Es gab Studien, die untersucht haben: Was ist für die Patienten am wichtigsten, wenn sie an dieser Studie teilnehmen, was soll das Medikament machen? Dass der primäre Wundverschluss gut funktioniert, wurde als Erstes erwähnt. Die Studie war so designt, dass der Endpunkt auf dem primären Wundverschluss lag. Alle anderen Punkte wie Schmerzen oder Juckreiz waren statistisch nicht so betrachtet worden, dass man sie auswertet. Sie wurden im Rahmen der Studie auch ausgewertet. Ich kenne die Daten gut, weil ich dabei war, als die European Medical Agency entschieden hat: Was passiert mit dem Medikament, wie kann man die Studien werten? Es gab ein Ad-hoc-Meeting, bei dem man alle diese Sachen besprochen hat. Da kamen solche Fragen. Die Statistik war nicht so gemacht, dass man sich darauf fokussiert: Wie verändern sich die Schmerzen, wie verändert sich der Juckreiz? Man sieht in den Daten jedoch auch da einen positiven Trend.

Wir reden von einer Erkrankung von Patienten, die keine zugelassene Therapie haben. Die einzige Behandlung, die wir jetzt machen, ist symptomatisch. Wir fokussieren uns darauf, den Patienten Verbandsmaterialien zu geben, die nicht verkleben, die Wunden so zu behandeln, dass keine Bakterien mehr zu finden sind, Desinfektionsmittel, teilweise Antibiotika und symptomatische Behandlung aller sekundären Manifestationen, die mit der Erkrankung zu tun haben. Das bedeutet, wenn die Patienten Verwachsungen bekommen, versuchen wir zu operieren. Die Verwachsungen kommen zurück. Wenn die Patienten aufgrund der ständigen Entzündung und aufgrund der ständigen Infekte Sekundärmanifestationen an Organen wie der Niere

oder dem Herzen entwickeln, versuchen wir, diese symptomatisch zu behandeln. Alles, was wir aktuell machen, ist symptomatisch. Es gibt keine zugelassene Therapie.

Wenn man das alles zusammennimmt, ist es schon relevant, wenn wir sehen, dass die betroffene Gesamtkörperoberfläche in dem Zeitraum von einem Jahr um die Hälfte sinkt und dass man auch sieht, dass die Wunde, die primär da war und als Zielwunde definiert wurde, sich schneller verschließt. Ein Tag Unterschied summiert sich bei Tausenden von Wunden. Wir reden von großen Unterschieden für die Lebensqualität dieser Kinder.

Der letzte Punkt – Sie haben ihn schon erwähnt –: Wie sieht es mit dem Verbandswechsel aus? Das ist ein wesentlicher Punkt für die Patienten. Man muss sich vorstellen, dass unsere Patienten entweder täglich oder alle zwei Tage einen Verbandswechsel machen. Auch da gibt es Studien aus den USA und von Europa: Wie lange dauert ein Verbandswechsel, was bedeutet er für diese Patienten? Die Patienten, die bei uns teilgenommen haben, waren moderat bis schwer betroffen, damit bei ihnen chronische Wunden festgestellt werden konnten. Ein Verbandswechsel dauert zwischen zwei und vier Stunden, teilweise auch länger. Wenn man es schafft, dass innerhalb der 90 Tage, in denen gemessen wurde, ein Fünftel der Patienten weniger Verbandswechsel hat, ist das ein wesentlicher Unterschied. Es sind vier Stunden, in denen dieses Kind freie Zeit hat, die es mit seinen Eltern genießen kann und nicht Schmerzen ausgesetzt ist. Das ist ein relevanter Punkt für diese Kinder. – Ich hoffe, dass ich damit die ersten Fragen beantwortet und nichts von dem, was Sie angesprochen haben, vergessen habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kiritsi. – Wenn ich das richtig verstanden habe, haben Sie gesagt: Auch wenn die Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss nicht statistisch signifikant verändert wurde, ist die relative Verkürzung, die die Schwelle zur statistischen Relevanz nicht erreicht, für die Patienten in der konkreten Situation ein bedeutender Faktor, der auf der Positivseite gesehen werden muss. War das korrekt? Ich habe vorhin gesagt, wir haben zwar eine größere Wundverschlussfläche, aber verschiedene andere Endpunkte wie Schmerz, Juckreiz etc. pp. sowie die Zeit bis zum vollständigen Wundverschluss sind nicht statistisch signifikant verändert.

Frau Prof. Dr. Kiritsi (Uniklinik Freiburg): Ich leite hier auch die Wundambulanz. Es wird immer der Vergleich mit den Studien zu der venösen Ulzera gemacht. Es ist ein ganz anderes Patientengut, es sind ältere Patienten, die eine, vielleicht zwei Wunden haben. Hier reden wir von Kindern, die in ihrem Leben Tausende von Wunden haben. Wenn man den kleinen Unterschied in der einen Wunde, die man sich als Ziel gesetzt hat, für alle Wunden annimmt, ist das relevant. Wie sich das bei den Schmerzen oder beim Juckreiz zeigt, ist eine andere Sache. Es war jedoch nicht Ziel dieser Studie, das in der Statistik zu zeigen. Wir reden von einer seltenen Erkrankung. Diese Studie war enorm groß. Wir als Gemeinde, die mit und für diese Patienten arbeitet, waren froh, dass überhaupt eine solche Studie möglich war, placebokontrolliert, verblindet, in der man für uns als Community zeigen konnte: Ja, auch mit seltenen Erkrankungen kann man gut Studien durchführen, die ein Design haben, das es uns ermöglicht, zu sehen: Gibt es Unterschiede zwischen zwei Gruppen? Man kann das nicht mit viel häufigeren Erkrankungen vergleichen. Da versucht man andere Wege zu gehen, um die Sachen zu messen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Dr. Schauer, ergänzend dazu, bitte.

Frau Dr. Schauer (Uniklinik Freiburg): Vielen Dank. – Ich darf zunächst alle begrüßen. Ich will mich kurz vorstellen. Ich bin Oberärztin in der Hautklinik und betreue den EB-Bereich seit zehn Jahren, gleichzeitig den Autoimmunbereich mit den erworbenen blasenbildenden Autoimmunerkrankungen hier in der Hautklinik. Ein Studiendesign für EB-Patienten ist ein ganz anderes Design. Endpunkte zu definieren, die man gut messen kann, ist schwierig. Das hat die Evolution der verschiedenen EB-Studien gezeigt. Es gab schon andere Studien, bei denen man erst herausfinden musste: Was sind gute Endpunkte, wie kann man diese Kohorte gut bemessen? Trotz der ausgeprägten Belastung, die die EB-Patienten und auch die Familien ab der Geburt erfahren, haben sie eine extrem hohe Bereitschaft, an Studien teilzunehmen, einen langen Weg auf sich zu nehmen. Sie sind teilweise aus Lübeck, aus dem Norden zu uns nach Freiburg

gekommen. Es gab ein zweites Zentrum in Hannover, das etwas früher geschlossen hat. Sie tun das, um ein Produkt zu nutzen, das verspricht, Wunden schneller zu verkleinern, zu verschließen, und die Teilnahme zu erfüllen. Die Rückmeldung von unseren Patienten – wir hatten 12 Teilnehmer – war sehr positiv. Sie haben nach der Entblindungsphase die Bereitschaft gehabt, weiterzumachen, nachdem sie auf das Wirkprodukt gewechselt haben. Sie haben die Unterschiede zum Placebo gemerkt. Die kennen ihre Wunden sehr gut. Sie wissen: Wie verhält sich eine Wunde positiv, wie spricht sie schneller an, oder wo wird es gefährlich? Sie kennen sie bestens. Sie möchten nicht, dass eine Infektion geschieht, dass eine Superinfektion draufkommt. Deswegen suchen sie nach guten Präparaten, um sich mit Erfolg symptomatisch zu behandeln. Der Effekt, der unter Filsuvez klinisch zu sehen war, hat die Patienten zufriedener gemacht. Es wurde kritisiert, dass die Formulierung ein bisschen schwerfällig war. Da muss man aufpassen, die richtige Grundlage zu finden. Ist das Produkt gut abwaschbar? Löst es sich gut? Wie trägt man es korrekt auf? Kann man es direkt auf die Haut auftragen? Induziert die Reibung des Auftragens neue Blasen, oder trägt man das Produkt direkt in den Verband auf? Das sind Maßnahmen, die diese Patienten erst einmal lernen mussten. Wenn das funktioniert, sind sie extrem dankbar für jede Wunde, die weniger da ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Schauer. – Frau Hager vom GKV-SV, bitte.

Frau Hager: Guten Tag auch von meiner Seite! Sie sprachen schon mehrfach den Therapiestandard im Anwendungsgebiet an, dass es bisher keine zugelassenen Präparate gibt, dass es rein symptomatisch ist. Sie nannten antibakterielle Auflagen, auch Antibiotika. In den Leitlinien werden auch Steroide genannt. Wie bewerten Sie vor diesem Hintergrund die Therapie im Vergleichsarm, bei der es nicht erlaubt war, antibiotische oder steroidale Präparate einzusetzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kiritsi, bitte.

Frau Prof. Dr. Kiritsi (Uniklinik Freiburg): Standard ist, dass wir Desinfektionsmittel anwenden und Antibiotika nur dann geben, wenn es notwendig ist. Denn das Risiko ist bei diesen Patienten mit den ständigen Wunden zu hoch, auch mit einem Immundefekt. Wir konnten aufzeigen, dass die Immunabwehr nicht so gut funktioniert, was die Bakterien angeht, was Infektionen angeht. Wir versuchen, dem mit Desinfektionsmittel entgegenzuwirken und Antibiotika nur dann anzuwenden, wenn wirklich ein Infekt besteht, der damit behandelt werden muss, wenn der Patient eine klinische Symptomatik hat wie Fieber, Schmerzen usw., wenn er eine infizierte Wunde hat, nicht nur kolonisierte, sondern infizierte Wunde. Das ist nicht so häufig der Fall, wurde aber im Rahmen der Studie erfasst. Der Standard ist also, Desinfektionsmittel anzuwenden.

Was die Steroide angeht, die Sie erfragt haben, wenden wir sie nur bei hypergranulierenden Wunden an. Es gibt keine richtige Leitlinie für diese Patienten. Es gibt Publikationen, die von Experten und Expertinnen, von Expertengruppen verfasst wurden, in denen man Empfehlungen zum Verbandswechsel gibt. Dort steht ganz klar, dass man bei hypergranulierenden Wunden Steroide anwenden kann. Ansonsten sind sie für die EB-Haut nicht gedacht, weil Steroide im Langzeitgebrauch eine Atrophie hervorrufen können. Unsere Patienten haben schon eine eher atrophe Haut, eine dünnere Haut, eine stark vernarbte Haut. Wir versuchen, Steroide soweit es geht zu vermeiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Kiritsi. – Frau Dr. Löwe vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

Frau Dr. Löwe (Amryt): Vielen Dank. – Vielleicht nur zur Korrektur. Die topischen Antibiotika, die systemischen Antibiotika, Kortikosteroide und silberhaltige Wundauflagen waren in keinem Arm erlaubt. Es war nicht nur im Kontrollgelarm nicht erlaubt, sondern per Protokoll war es weder im Verum- noch im Kontrollgelarm erlaubt, mit topischen Antibiotika oder

systemischen Antibiotika zu behandeln. Ich hatte gerade den Eindruck, es sei der Verdacht entstanden, das sei nur im Kontrollgelarm der Fall gewesen. Es war tatsächlich in keinem Arm möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Löwe. – Frau Hager.

Frau Hager: Wie wurde in der Studie mit Patienten umgegangen, die eine Wunde hatten, bei der möglicherweise ein Antibiotikum indiziert war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schauer.

Frau Dr. Schauer (Uniklinik Freiburg): Es war im Rahmen der Ein- und Ausschlusskriterien zu prüfen, ob diese Wunde dafür geeignet oder nicht geeignet ist. Wenn die Wunde eine Infektion aufgewiesen hat, war sie nicht geeignet. Dementsprechend war es zum Zeitpunkt des Screenings ein Ausschlusskriterium. Wenn sich das im Rahmen des Studienablaufs ergeben hat oder hätte, dass sich eine Infektion entwickelt und wir Antibiotika einsetzen müssen, ist es ein unerwünschtes Ereignis mit der Folge der Kategorisierung. Über die Ein- und Ausschlusskriterien wird im Vorfeld definiert, ob diese Wunde überhaupt geeignet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Löwe.

Frau Dr. Löwe (Amryt): Vielen Dank. – Ich möchte kurz ergänzen. Wir haben unterschieden. Für Zielwunden galten die Kriterien, die Frau Schauer gerade erwähnt hat, die in den Ein- und Ausschlusskriterien definiert worden sind, die eine bestimmte Größe und ein bestimmtes Alter hatten. Es gab zusätzliche Wunden, die den Zielwundenkriterien entsprochen haben, und andere Wunden. Die Prüfarzte waren angehalten, die älteste, tiefste und größte Wunde als Zielwunde zu wählen, sodass man als pars pro toto die klinisch schlechteste Wunde als Zielwunde gewählt hatte. Die durfte dezidiert nicht mit topischen Antibiotika behandelt werden. Es gab aber Patienten, die andere Wunden hatten, die mit topischen Antibiotika behandelt werden konnten. Es ging relevant und primär um die Zielwunden und um die anderen Wunden, die die Zielwundenkriterien erfüllt haben. Was Frau Schauer berichtet hat, waren die Ein- und Ausschlusskriterien. Die Zielwunden durften beispielsweise 7 Tage vor Einschluss in die Studie nicht mit Antibiotika behandelt werden, vorher durften keine systemischen Antibiotika gegeben worden sein oder 30 Tage vor Einschluss in die Studie keine Kortikosteroide mit der Indikation Wundinfektion gegeben worden sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Löwe. – Frau Hager.

(Frau Hager: Danke, die Frage wurde beantwortet!)

Frau Teupen, Patientenvertretung, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich hätte eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, aber auch an die Stellungnehmerinnen. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme zur Patientenrelevanz des Wundstatus, dem BSAP und dem EBDASI, und sagen, dass jede Reduktion der Wundfläche patientenrelevant sei. Vielleicht können Sie dazu noch näher ausführen.

Es wird kritisiert, dass der Wundverschluss nach 7 Tagen bestätigt wurde und ergänzend nach 14 Tagen. Können Sie aus Ihrer klinischen Sicht sagen, ob das realistisch ist und was es bedeutet, wenn man nach 7 Tagen die Bestätigung hat, dass die Wunde immer noch verschlossen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte beginnen? – Frau Löwe.

Frau Dr. Löwe (Amryt): Vielen Dank. – Ich würde zunächst auf das Kriterium des Wundverschlusses nach 7 oder 14 Tagen eingehen, sozusagen aus Sicht des Studiendesigns. Wie Sie vielleicht wissen, basiert der primäre Endpunkt des ersten kompletten Wundverschlusses auf einer FDA-Leitlinie zu Chronic Wounds and Ulcera, eigentlich eine EB-fremde Leitlinie, die festgelegt hat, dass dies der objektivste primäre Endpunkt ist und dass wünschenswerterweise hier eine Bestätigung des Wundverschlusses nach 14 Tagen erfolgt. Amryt Pharma hat sich in einem Scientific Advice Meeting sowohl mit der FDA als auch mit der EMA darauf geeinigt,

dass diese Confirmation of Complete Closure zur Bestätigung des Wundverschlusses nach 7 Tagen durchgeführt wird, was für die EB schon eine enorme Errungenschaft ist, weil die EB – dazu können die klinischen Experten mehr sagen – als Erkrankung gar nicht ermöglicht, dass man einen nachhaltigen Wundverschluss hat, weil die zugrunde liegende genetische Störung der Hautintegrität gar nicht für nachhaltige Wundverschlüsse geeignet ist. Das, was wir mit der Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt gezeigt haben, nämlich eine statistisch signifikante Bestätigung des kompletten Wundverschlusses nach 7 Tagen, ist für die EB tatsächlich eine Errungenschaft. Die klinische Relevanz können Frau Schauer oder Frau Kiritsi besser beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Löwe. – Frau Kiritsi, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kiritsi (Uniklinik Freiburg): Zum Verständnis der Erkrankung. Wir reden von Wunden, die jetzt schneller heilen. Was nicht passieren kann, ist, dass die Erkrankung geheilt ist. Wir reden nicht von einer Heilung der EB. Die EB ist die Prototypkrankung für eine fragile Haut, eine Haut, die nach minimalen Traumata Blasen gibt. Von daher kann man nicht erwarten, dass man mit diesem Präparat nachhaltig und für immer einen Wundverschluss ermöglicht. Ziel ist, dass man mit dem Präparat die Wunden zur schnelleren Heilung bringt, dass das, was schon besteht, schneller abheilt. Wir wollen nach kurzer Zeit sehen: Ist der Wundverschluss da? Wenn sich der Patient wieder verletzt, entsteht möglicherweise wieder eine Wunde. Das ist zu erwarten. Deswegen ist es eine Langzeittherapie, die angewandt werden muss.

Zu der zweiten Frage, wie man die anderen Scores bewertet. Es ist momentan eine sehr große Diskussion in der EB-Community: Welches sind die relevanten Endpunkte, die man für die Studien benutzt? Der Wundverschluss ist das, was bisher gewählt wurde, von FDA und EMA so gewünscht. Es gibt aber auch andere Scores, die für die EB gemacht wurden, die immer mehr angewandt wurden. Dazu gehört zum Beispiel der EBDASI-Score oder Scores, die die Schmerzen und den Juckreiz erfassen. Dazu gibt es viel weniger Daten, um zu sagen: Sind sie wirklich hilfreich, um die Unterschiede zu zeigen? Es würde hier die Diskussion sprengen, zu besprechen: Wie relevant sind diese Endpunkte, wenn man sie mit dem primären Wundverschluss vergleicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kiritsi. – Ergänzend, Frau Schauer.

Frau Dr. Schauer (Uniklinik Freiburg): Ich würde gerne kurz auf die Scores zu sprechen kommen. Denn EB-Haut besteht nicht nur aus Wunden. Die Wunden haben unterschiedliche Qualitäten, bedingt durch ihr Alter. Die Wunden können sich in unterschiedlichen Ebenen befinden, was durch die Mutation sowie das fehlende kodierende Protein durch die genetische Störung bedingt ist. Wir können Erosionen haben, das bedeutet oberflächliche Wunden, die aufgrund einer frischen Blase entstanden sind. Wir haben Regionen, die mit einer Blase behaftet sind, und wir haben die Wunde, die eine gewisse Tiefe mit Übergang in die Dermis erreicht. Diese Wunden sind diejenigen Wunden, die für die Studie benutzt wurden, weil hieran der Wundschluss gemessen wurde. Das heißt, die erfüllen ein gewisses Alter. Die früheren Varianten, Erosion, Blasen, werden in den Scores miteingefasst. Die machen aber die sonstige Beteiligung an der Haut aus. Das ist um ein Wesentliches größer als das, was mit den Wunden abgebildet ist. Das sind die Erosionen, die sich zu den Wunden bilden können, die dann für die Patienten interessant werden, aufzutragen. Daran bemisst sich die betroffene Körperoberfläche, die mit dem Wundschluss verkleinert werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Schauer. – Frau Teupen, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Teupen: Ja, vielen Dank!)

Frau Jacobs von der Fachberatung Medizin, bitte.

Frau Jacobs: Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, die die nachgeordneten Informationen betreffen. Meine erste Frage bezieht sich auf die Analyse zum ersten

vollständigen Wundverschluss innerhalb von 45 Tagen, der durch die zweite Beobachtung nach 7 Tagen bestätigt wurde. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass von den 78 Personen mit klinisch festgestelltem Wundverschluss nur insgesamt 43 Personen an der sogenannten Confirmation-of-Complete-Closure-Visite teilnahmen. Können Sie hierzu Angaben getrennt nach Behandlungsgruppe machen? Von wie viel Personen jeder Gruppe lag ein Befund dieser Confirmation-of-Complete-Closure-Visite vor? Anders gefragt: Wie viele Personen gingen in jeder Gruppe als Missing in diese Analyse ein?

Meine zweite Frage betrifft die nachgereichten Daten zu den unerwünschten Ereignissen ohne krankheitsbezogene Ereignisse. Können Sie uns Angaben zu Therapieabbrüchen aufgrund von UE machen, bei denen die krankheitsbezogenen Ereignisse nicht berücksichtigt wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Jacobs. – Wer vom pU kann das beantworten? – Frau Löwe.

Frau Dr. Löwe (Amryt): In Ihrer ersten Frage ging es um die Confirmation-of-Complete-Closure-Visite, wie sich das verteilt und wie viele Patienten daran teilgenommen haben, wenn nein, warum sie nicht teilgenommen haben. Die zweite Frage war, ob unerwünschte Ereignisse unabhängig von den erkrankungsimmanenten Ereignissen zu Therapieabbrüchen geführt haben. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So habe ich es verstanden, ja.

Frau Dr. Löwe (Amryt): Bei der ersten Frage handelt es sich um die Confirmation-of-Complete-Closure-Visite. Sie müssen sich vorstellen, dass die Studie im Prinzip so designt worden ist, die Studienbelastung für die Patienten so gering wie möglich zu halten und die Visiten so zu streuen, dass wir sowohl einen Wundverschluss an einem bestimmten Zeitpunkt als auch die Zeit bis zum Wundverschluss erfassen konnten. Das heißt, es gab definierte Visiten, die vorgeschrieben waren, bis auf die Confirmation-of-Complete-Closure-Visite, die erst dann vereinbart werden konnte, wenn der Prüfarzt am Zentrum den Wundverschluss festgestellt hat. Das heißt, sobald dieser Wundverschluss festgestellt war, konnte diese Visite vereinbart werden, die innerhalb von 7 Tagen vereinbart werden musste. Da nur 78 Patienten einen Wundverschluss innerhalb von 45 Tagen hatten, konnte nur für diese Patienten eine CCC-Visite vereinbart werden. Stellen Sie sich vor, dass dafür Patienten aus Lübeck nach Freiburg fahren mussten. Zum größten Teil waren es Kinder, die Angehörige dabei haben mussten und eventuell Hotelübernachtungen organisieren mussten, weil diese Visite bis zu zwei Tagen gedauert hat. Viele Patienten haben eine so kurzfristige Visite nicht möglich machen können. Soweit ich weiß – ich kann es nachschauen –, haben 43 Patienten teilgenommen, 30 im Filsuvez-Arm und 13 im Kontrollgelarm. Ich habe mir noch einmal angeschaut, welche Patienten nicht teilnehmen konnten. Die Daten sind in CSR berichtet, im Listing zu den Minor Protocol Deviations. Wir haben die jeweiligen Patienten gebeten, Minor Protocol Deviations zu reporten. Es waren überwiegend Gründe, dass die Patienten es nicht möglich machen konnten, diese Visite wahrzunehmen, dass das Prüfzentrum möglicherweise diese Termine nicht einrichten konnte, dass die Prüfzentren zum Teil vergessen haben, diese Visite zu vereinbaren, einfach deshalb, weil es die einzige spontane Visite war oder – auch das kam vor – dass die Wunde sich wieder geöffnet hatte und deswegen die Visite ausgefallen ist. In Summe halten wir es für eine sehr große Errungenschaft, dass diese Visiten bei einem solchen Anteil von Patienten überhaupt stattgefunden haben und dass tatsächlich ein statistisch signifikantes Ergebnis gezeigt werden konnte. – Ich hoffe, dass das den ersten Teil der Frage erschöpfend beantwortet.

(Frau Jacobs: Ja, danke!)

Im zweiten Teil der Frage ging es darum: Hat es unerwünschte Ereignisse gegeben, die nicht erkrankungsimmanent waren und die zum Therapieabbruch geführt haben? Im Filsuvez-Arm hatten wir drei unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben. Im Kontrollgelarm war es ein unerwünschtes Ereignis. Im Filsuvez-Arm war es einmal Schmerz während des Auftragens, einmal ein Plattenepithelkarzinom, das allerdings beim Einschluss des

Patienten in die Studie entdeckt worden ist. Diese Wunde ist nicht mit Filsuvez behandelt worden. Das dritte Mal war es eine Blutung aus der Wunde. Im Kontrollgelarm war es ein allergischer Ausschlag, der dazu geführt hat. Im Kontrollgelarm hat es ein weiteres unerwünschtes Ereignis einer Wundkomplikation gegeben. Da war es so, dass dieser Patient die Doppelblindphase vorzeitig beendet hat und frühzeitig in die Open-Label-Phase eingetreten ist. In dem Kontrollgelarm gab es zwei weitere Fälle von Target Wound Worsening, die sozusagen dazu geführt haben, dass die Patienten die Doppelblindphase vorzeitig beendet haben, um mit dem Verum in der Open-Label-Phase behandelt werden zu können.

Was ist nicht erkrankungsimmanent? Im Kontrollgelarm ist es der allergische Ausschlag. Es hat sich hinterher herausgestellt, dass es ein Patient war, der an einer Erdbeerallergie gelitten hat und deswegen einen Rash entwickelt hat. Die Wundkomplikationen, die zu einem vorzeitigen Abbruch geführt haben, sind etwas, worum uns die FDA gebeten hat, darum, dass das separat und dezidiert als unerwünschte Ereignisse reportet wird. Wenn Sie sich alle Wundkomplikationen über beide Arme hinweg anschauen, dann sehen Sie, dass sie gleichverteilt sind. Wir gehen am Ende davon aus, dass es sich um eine artifizielle Inflation dieser Wundkomplikationen handelt. Denn ein Wound Reopening, eine Vergrößerung oder Verkleinerung der Wunde sind Dinge, die erkrankungsimmanent sind, die aber vorher nicht als Anticipated AEs definiert waren und für die es leider im MedDra nur ein LLT oder PT, nämlich Wound Complication, gibt. – Es ist ein bisschen komplex, aber ich hoffe, dass es die Frage beantwortet hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Löwe. Sie kennen auf alle Fälle die Studie. – Frau Jacobs, ist die Frage beantwortet?

(Frau Jacobs: Ja, in Ordnung so, danke!)

Frau Hager vom GKV-Spitzenverband.

Frau Hager: Ich habe eine Frage zum Alter der Wunde. Wenn ich das richtig verstanden habe, ist das in der Studie auf Wunden beschränkt worden, die 21 Tage bis 9 Monate alt sind. Ist das korrekt? Was ist die klinische Rationale, das auf diesen Zeitraum zu beschränken? An die Klinikerinnen habe ich die Frage, ob Wunden, die älter als 9 Monate sind, anders behandelt werden, oder wo liegt aus Ihrer Sicht der Grund dafür, dass man hier einen Cut Off macht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Löwe.

Frau Dr. Löwe (Amryt): Vielleicht zu unserer Rationale, als wir die Studie designt haben, warum älter als 3 Wochen, jünger als 9 Monate: Sie müssen sich vorstellen, als wir die Studie designt haben, gab es noch keine publizierten Daten zur Natural History oder zur Wundheilungsdauer bei EB. Wir haben uns an oberflächlichen Wunden orientiert, zum Beispiel bei Verbrennungen 2. Grades oder bei den donor site, wenn man zum Beispiel Spalthaut für Transplantationen entnimmt. Bei diesen Patienten ist es so, sobald eine Wunde länger als 3 Wochen offen ist oder nicht heilt, müsste man sie transplantieren. Das heißt, ab diesem Zeitpunkt würde man sagen, die Wundheilung ist verzögert. Das war damals unsere Rationale für das Minimum von 21 Tagen. Damals wurde von Frau Schwieger-Briel, die auch an der Uniklinik in Freiburg war, gemeinsam mit anderen Kollegen der iscorEB entwickelt. Das heißt, das war eines der ersten Instrumente, mit dem man Lebensqualität bei Patienten gemessen hat. Hier hat man das Feedback von Ärzten und Patienten eingeholt. Da stand, ab sechs Wochen könne man damit rechnen, dass eine chronische Wunde wahrscheinlich würde. Die Idee damals war, Filsuvez soll primär verhindern, dass eine Wunde, die möglicherweise in der Wundheilung verzögert ist, eine chronische Wunde wird. Deswegen haben wir später mit einem Protokoll-Amendment die Wunden über 9 Monaten ausgeschlossen. Am Anfang hieß es nur: über 3 Wochen, weil wir gesagt haben, alles, was in der Wundheilung verzögert ist und was in Richtung chronische Wunde geht, soll eingeschlossen werden. Dann haben wir aber festgestellt, dass die Patienten, die Wunden hatten, die älter als 9 Monate sind, offensichtlich schon schwerwiegendere Probleme hatten. Man geht davon aus, dass bei Wunden über 9 Monaten entweder mehr als vier Keime in der Wunde sind oder möglicherweise schon ein

Plattenepithelkarzinom schlummert, also eine maligne Entartung auf dem Weg ist. Das ist etwas, was die Experten vielleicht besser beantworten können. Das war der Grund, warum ursprünglich mehr als 3 Wochen genommen wurden und warum man dann mit einem Protokoll-Amendment hinterher über 9 Monate ausgeschlossen hat und wir dann bei der Range „über 3 Wochen, bis 9 Monate“ gelandet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Löwe. – Frau Professor Kiritsi.

Frau Prof. Dr. Kiritsi (Uniklinik Freiburg): Zu der Frage, ob wir die Wunden, die sehr lange bestehen, anders behandeln: Nein, tun wir nicht. Es gibt nichts anderes außer dem, was ich schon gesagt habe, symptomatische Behandlung. Bei Wunden, die schon lange bestehen, biopsien wir regelmäßig. Plattenepithelkarzinom-Patienten mit Epidermolysis bullosa, vor allem in dystropher Form, haben ein erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome der Haut, die sehr früh invasiv sind und sehr früh metastasieren. Es gab eine Studie in den USA, wo man sich die Patienten angeschaut hat. 95 Prozent der Patienten ab 55 Jahren hatten Plattenepithelkarzinome der Haut. Fast alle Patienten ab 55 Jahren haben also ein Plattenepithelkarzinom der Haut entwickelt. Studien haben auch gezeigt, dass diese Patienten nach dem ersten Plattenepithelkarzinom der Haut in den ersten fünf Jahren zu einem hohen Anteil – über 90 Prozent – versterben. Das bedeutet, dass für dieses Patientengut ein hohes Risiko besteht. Wir sehen regelmäßig Patienten in ihren 20er- oder 30er-Jahren, die Plattenepithelkarzinom haben und die wir operieren. Wir würden diese Wunde frühzeitig biopsien, um ein Plattenepithelkarzinom auszuschließen. Ansonsten würden wir sie so behandeln wie andere Wunden auch. Man muss auch sagen – dazu gibt es bereits Literatur –, dass die Größe der Wunde und das Alter der Wunde damit assoziiert sind, wie schwer die Patienten betroffen sind. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit größeren Wunden eine schwerere EB haben und mehr Sekundärkomplikationen aufweisen. Somit kann man sich vorstellen, dass diese Patienten schwieriger an einer solchen Studie teilnehmen können, wenn schon viele Sekundärkomplikationen aufgrund der EB da sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Kiritsi. – Frau Dr. Schauer.

Frau Dr. Schauer (Uniklinik Freiburg): Ich würde gerne noch erwähnen, dass sich der Heilungsablauf einer chronischen Wunde mechanistisch verändert. Das heißt, wir gehen eher in Fibrosierungsprozesse auch im Wundrandbereich über. Das ist ein physiologisches Phänomen, das wir bei venösen Ulzerationen in der geriatrischen Bevölkerung sehen. Eine Wunde, die länger als 9 Monate, 12 Monate offen ist, hat auch bei einem hautgesunden Patienten geringere Chancen, überhaupt noch zuzugehen. Wenn sich das bakterielle Milieu dort so verändert, dass gramnegative Bakterien dazukommen, was EB-Patienten sehr viel haben können, sind die Chancen insgesamt sehr schlecht. Bei der jEB, der junktionalen Epidermolysis bullosa, kommt noch etwas dazu. Es gibt Daten, dass sich die Stammzellen mit der Zeit erschöpfen und diese Wunden die Fähigkeit verlieren, zuzusprossen. Das heißt, man muss das Spektrum dazwischen eher finden, um die Möglichkeit des Wundschlusses überhaupt beobachten zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hager, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Hager: Ist beantwortet, vielen Dank!)

Frau Teupen.

Frau Teupen: Frau Schauer, Sie sagten gerade, dass im Vergleich zu geriatrischen Patienten für solche Wunden eine relevante Wundflächenreduktion patientenrelevant wäre. Kann man das so sagen?

Frau Dr. Schauer (Uniklinik Freiburg): Es gibt Studien zu den chronisch venösen Ulzerationen bei geriatrischen Patienten, dass bei Wunden, die älter als 12 Monate sind, die Wahrscheinlichkeit, dass sie überhaupt noch schließen, extrem gering ist. Das hatte ich gerade gemeint. Können Sie Ihre Frage sonst wiederholen?

Frau Teupen: Eine Wundreduktion wäre also patientenrelevant. Es ist ein wichtiger Aspekt, wenn sich die Wunde um die Hälfte schließt.

Frau Dr. Schauer (Uniklinik Freiburg): Bei den EB-Patienten, ja, genau. Das sind jüngere Patienten. Die kommen sehr selten in den geriatrischen Bereich. Patienten mit junktionaler oder rezessiv dystropher EB sind jüngere Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, haben Sie eine weitere Frage, die einen anderen Unterausschuss betrifft?

(Frau Teupen: Nein, danke!)

Damit Sie den Hintergrund kennen: Wir diskutieren die Frage: „Was ist patientenrelevant, kompletter Wundverschluss, teilweiser Wundverschluss etc. pp.?“, auf verschiedenen Ebenen bei uns. Deshalb hat Frau Teupen einen anderen Unterausschuss antizipiert. – Frau Kiritsi.

Frau Prof. Dr. Kiritsi (Uniklinik Freiburg): Frau Teupen hat das vorhin schon gefragt, und wir sind darauf nicht so richtig eingegangen. EB-Patienten können sehr große Wunden haben. Sie können Wunden haben, die den halben Rücken betreffen oder den gesamten Oberschenkel. Diese Wunde zum Komplettverschluss zu bekommen, ist schwierig, fast utopisch und braucht lange Zeit. Die Möglichkeit, dass die Hälfte der Wunde zu ist und sich dieser Patient beim Schlafen eher auf den Rücken legen oder besser sitzen kann, weil die Hälfte des Rückens verschlossen ist, ist für diesen Patienten relevant. Wir können nicht erwarten, dass sich alle Wunden verschließen. Das hängt wirklich davon ab, wie lange die Erkrankung schon besteht, wie ausgeprägt die Entzündung ist, wie lange dieser Patient keine Therapie erhalten hat. Wir haben jetzt die Chance, unsere jungen Patienten besser zu behandeln, mit den neuen Therapien, die für EB entwickelt werden. Wir hoffen, dass wir gar nicht mehr so viele Patienten mit Riesenwunden haben. Leider kennen wir das. Für diese Patienten ist eine Reduktion der Wunde schon sehr wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Frau Afraz.

Frau Afraz: Ich wollte auch in Richtung Wundreduktion nachfragen. Wenn Sie sagen, es ist wichtig, einzuschätzen, wie schwer die Patienten betroffen sind, wie viele Wunden sie haben, wie groß die Gesamtwundfläche ist, benutzen Sie in ihrem Alltag, um die Aktivität der Erkrankung zu monitoren, den in der Studie eingesetzten Score, den Skin Activity Score, abgekürzt EBDASI, oder wie schätzen Sie das ein, mit welchen Mitteln schätzen Sie ein, wie schwer jemand betroffen ist, hat er Verbesserung oder nicht? – Danke schön vorab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Afraz. – Frau Kiritsi, bitte.

Frau Prof. Dr. Kiritsi (Uniklinik Freiburg): Das ist eine sehr gute Frage. Es gibt molekulargenetische Kriterien, die uns von vornherein zeigen: Hat dieser Patient eine schwere oder eine moderate Form? Wir sehen schon bei der Diagnostik dieser Patienten, wenn wir eine Biopsie von diesem Kind haben, ob zum Beispiel Kollagen 7 reduziert oder komplett fehlend ist. Dann wissen wir, mit welchem Schweregrad wir es zu tun haben. Der EBDASI-Score ist ein ausführlicher Score. Es werden sehr viele Aspekte der Haut angeschaut. Wenn die Patienten zu uns kommen, wollen sie teilweise nicht ihren gesamten Körper zeigen. Ein Verbandswechsel braucht manchmal 4 Stunden. Es kann sein, dass sie nur den Oberkörper zeigen. Da können wir nicht den gesamten Score ausführen. Wir versuchen in der letzten Zeit immer mehr, diese Scores zu machen, weil für uns wichtig ist, zu sehen, ob wir den Verlauf beeinflussen können. Wir haben diese Scores in allen klinischen Studien, die wir bisher hatten, ausgefüllt und haben Erfahrung damit, wie sich das verändert. Kürzlich kam eine Publikation der Gruppe von Dedee Murrell aus Australien, die den EBDASI-Score mit ihrer Gruppe entwickelt hat. Sie hat gezeigt: Wie verändert er sich mit der Zeit? Man konnte sehen, dass die Werte genauso wie die Erkrankung eher steigen. Wenn man Patienten aber eine Therapie anbietet, sei es zum Beispiel für ein Kind, das eine EB hat und sonst massive Eisenmangelanämie plus massiv dystroph ist, dass man zum Beispiel ein Gastrostoma einsetzt und dem Kind ermöglicht, mehr Gewicht zu haben, kann man sehen, dass der EBDASI heruntergeht. Interventionen, die ermöglichen, dass

es dem Patienten besser geht, können dazu führen, dass der EBDASI heruntergeht. Von selber geht er mit der Zeit eher nach oben. Das ist das, was die ersten Studien, die es dazu gibt, gezeigt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kiritsi. – Frau Afraz, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Afraz: Ja. Ich schließe daraus, dass der Score eine Bedeutung für die klinische Praxis hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die letzte knappe Stunde aus seiner Sicht zu würdigen, sofern das gewünscht ist. Wer macht das? – Frau Löwe.

Frau Dr. Löwe (Amryt): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Verehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für Ihre detaillierten Fragen und für die konstruktive Diskussion! Bitte erlauben Sie mir kurz, unseren heutigen Austausch in eine Gesamtperspektive einzubetten. EB ist eine schwerwiegende Systemerkrankung mit deutlich reduzierter Lebenserwartung. Filsuvez ist die erste zugelassene Therapieoption für EB-Patienten. Die Wirksamkeit von Filsuvez wurde unter Beachtung aller relevanten Empfehlungen von Zulassungsbehörden, EB-Experten und Betroffenen nach höchsten Evidenzstandards nachgewiesen. Der durch die Behandlung mit Filsuvez statistisch signifikant häufiger erreichte komplette Wundverschluss innerhalb von 45 Tagen ist ein substanzieller und eigenständiger Patientennutzen von klinischer Bedeutsamkeit. EB-Experten und -Patienten haben den medizinischen Bedarf für eine Therapie in dem von der EMA einberufenen Ad Hoc Expert Group als enorm hoch beschrieben. Sie haben mehrheitlich bestätigt, dass jeder noch so kleine therapeutische Effekt einschließlich der Reduktion von prozeduralem Schmerz und Häufigkeit des Wundaufgabenwechsels einen klinischen Nutzen hat. Filsuvez war nach 15-monatiger Anwendung klinisch sicher und gut verträglich. Damit ist EASE als Studie eine bedeutsame globale Errungenschaft.

Was wäre die Gesamtperspektive ohne den Blick der Patienten, um die es hier geht? Um an der EASE-Studie teilnehmen zu können, sind Patienten im Rollstuhl mit ihren Angehörigen aus Neuseeland nach Australien geflogen. Patienten aus Mexiko, die sich keine nichtadhäsiven Wundaufgaben leisten konnten, mussten ihre Studienteilnahme in einem US-amerikanischen Zentrum vorzeitig beenden, weil sie die Grenze aufgrund der COVID-19-Pandemie nicht mehr passieren durften. In Deutschland, wie wir gerade gehört haben, haben auch pädiatrische Patienten lange Wege, unter anderem aus Berlin oder Lübeck, zu dem spezialisierten Zentrum in Freiburg auf sich genommen und Visiten absolviert, die aufgrund der An- und Abreise, des Wundaufgabenwechsels und der Fülle der Untersuchungen Tage gedauert haben.

Lassen Sie mich abschließend auf den von Frau Peper eingangs beschriebenen beispielhaften EB-Patienten in der EASE-Studie zurückkommen, einen 12-jährigen untergewichtigen Jungen mit rezessiv dystropher generalisiert schwerer EB. Wenn dieser Junge in der EASE-Studie Filsuvez erhalten hat, wird aus abstrakten und moderaten Effektgrößen ein realer, für den Patienten spürbarer Nutzen. Denn im Vergleich zum Kontrollgel war bis Tag 45 die Wahrscheinlichkeit des ersten kompletten Wundverschlusses 44 Prozent höher, heilte seine Zielwunde fast eine Woche schneller, war seine mittlere, von EB-Wunden betroffene Körperoberfläche eineinhalb Handflächen kleiner, war die Wundinfektionsrate um 79 Prozent niedriger, war eine Wundinfektion, wenn sie auftrat, weniger schwerwiegend, gewann er durch die selteneren Wundaufgabenwechsel etwa 6 Stunden pro Woche oder 24 Stunden im Monat Zeit für schönere Dinge. Diese signifikanten und klinisch relevanten Vorteile von Filsuvez gegenüber dem Kontrollgel rechtfertigen aus unserer Sicht einen geringen Zusatznutzen über den Orphan-Drug-Status hinaus. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Löwe, für diese Zusammenfassung! Herzlichen Dank an unsere beiden klinischen Expertinnen, Frau Professor Kiritsi und Frau Dr. Schauer! Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und Fragen beantwortet haben!

Wir werden das, was heute hier diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einbeziehen. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 16:33 Uhr