

Medicinrådets vurdering af birkebarkeekstrakt til epidermolysis bullosa

*Behandling af sår af delvis tykkelse ved
dystrofisk og junktional epidermolysis
bullosa hos patienter over 6 måneder*

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 18. juni 2025

Ikrafttrædelsesdato 18. juni 2025

Dokumentnummer 209471

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Birkebarkekstrakt (Filsuvez)

Indikation Behandling af sår af delvis tykkelse ved dystrofisk og junktional epidermolysis bullosa hos patienter over 6 måneder

Lægemiddelfirma Chiesi Farmaceutici S.p.A

ATC-kode D03AX13

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 22. december 2023

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 9. december 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 6. maj 2025

Rådets anbefaling 18. juni 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger og 0 dag(e) (90 arbejdsdage)
Der har været clock-stop i sagen fra den 10. januar til den 28. februar 2025.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende arvelige hudsygdomme (genodermatoser)



Anbefaling

Medicinrådet anbefaler ikke gel med birkebarkekstrakt til behandling af sår, der inddrager det yderste hudlag (epidermis) og eventuelt en del af læderhuden (dermis), forbundet med dystrofisk og junktional epidermolysis bullosa (EB) hos patienter, der er over 6 måneder gamle.

Om epidermolysis bullosa (EB)

Epidermolysis bullosa (EB) er en sjælden og alvorlig sygdom, hvor der let opstår blærer på huden og slimhinderne, som medfører smertefulde sår. De to mest alvorlige former, dystrofisk og junktional EB, kan give store problemer som stivhed i led, sammenvoksede fingre og alvorlige infektioner, der i værste fald kan være livstruende.

Fordele ved birkebarkekstrakt gel

Et studie viser, at birkebarkekstrakt gel kan få sår til at hele på cirka 38 dage, hvilket er en uge hurtigere end ved den nuværende behandling (cirka 45 dage). Det betyder også færre og mindre smertefulde forbindelsesskift, som ellers kan tage flere timer. Medicinrådet vurderer, at den forbedrede sårheling kan forbedre livskvaliteten for patienterne, men det er meget usikkert, hvor stor effekten på livskvaliteten er. Medicinrådet estimerer en sundhedsgevinst på 0,7 kvalitetsjusterede leveår (QALY) ved brug af birkebarkekstrakt.

Ulemper ved birkebarkekstrakt gel

Bivirkningsbyrden ser ud til at være sammenlignelig med den eksisterende sårplejende behandling.

Omkostninger

Patienter får løbende nye sår, der skal behandles, og forventes i gennemsnit at skulle modtage behandlingen i 11,5 år. Det medfører udgifter til lægemidlet på ca. 5 mio. kroner. Da der også er høje udgifter ved den eksisterende behandling, bliver de samlede meromkostninger for brug af birkebarkekstrakt i sundhedsvæsenet 4,3 mio. kroner per patient.

Tallene er baseret på den officielle listeprijs. Der er forhandlet en rabat, som efter virksomhedens ønske er fortrolig, og de reelle omkostninger er derfor lavere.

Usikkerheder

Effekten på livskvalitet er usikker, da det ikke er undersøgt i studiet, men er estimeret ud fra udbredelsen af sår, og tager bl.a. ikke højde for placeringen af sår. Det er meget usikkert, om effekten på sårhelingen er stor nok til at reducere risikoen for alvorlige komplikationer eller medføre bedre livskvalitet for patienten. Det er også usikkert, hvor stort forbrug hver patient vil have af lægemidlet, bl.a. fordi det afhænger af antallet og størrelsen af sår, og hvor lang tid hvert sår skal behandles, før det heler.

Medicinrådets samlede vurdering

Medicinrådet anerkender at birkebarkekstrakt ser ud til at kunne give en lille fordel for nogle patienter i form af hurtigere ophealing af sår. Birkebarkekstrakt er meget dyrere end den eksisterende sårbehandling, og Medicinrådet vurderer, at



meromkostningerne ikke er rimelige i forhold til sundhedsgevinsten. Omkostningsniveauet imødekommer dermed heller ikke i tilstrækkelig grad de usikkerheder, der er ved behandlingens effekt. Derfor anbefaler Medicinrådet ikke birkebarkestrakt som mulig standardbehandling til patientgruppen.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet birkebarkestrakt til 'behandling af sår af delvis tykkelse ved dystrofisk og junktional epidermolysis bullosa (EB) hos patienter over 6 måneder'. Det er den indikation, som EMA har godkendt lægemidlet til. Sår af delvis tykkelse betyder, at såret inddrager det yderste hudlag (epidermis) og eventuelt en del af læderhuden (dermis), men aldrig hele dermis.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Chiesi Farmaceutici.

Epidermolysis bullosa

EB er en sjælden og invaliderende livslang sygdom, hvor mekaniske påvirkninger af huden fører til blæredannelse på hud og evt. slimhinder. Når blærer brister, efterlader det store og smertefulde sår. Inflammation og infektion forværrer sårhelingen og kan føre til behov for kirurgiske indgreb eller andre alvorlige og potentielt dødelige komplikationer. Arvæv kan medføre nedsat bevægelighed af led, helt eller delvist tab af fingre/tæer og sammenvoksning af fingre.

Medicinrådet anslår, at ca. 50 patienter i Danmark er i målgruppen for lægemidlet, og antallet af nye patienter udgør ca. 2 per år.

Birkebarkestrakt gel

Filsuvez er en steril gel med birkebarkestrakt, der skal forbedre sårhelingen så risikoen for infektioner, smerter og andre komplikationer af sygdommen minimeres, og patienten opnår bedre livskvalitet. Gelen skal påføres patientens sår, hver gang forbindingen skiftes, indtil såret er fuldstændigt ophelet. Gelen må ikke anvendes på slimhinder.

Nuværende behandling i Danmark

Den nuværende behandling omfatter primært sårpleje og forebyggende tiltag, der skal fremme sårhelingen og reducere smerte, kløe og andre ubehag, der er forbundet med sårene og de hyppige skift af forbindelse. Det omfatter særlige forbindinger, som ikke klæber til såret eller den omgivende hud. Herudover anvendes cremer/geler med desinficerende midler, antibiotika, lokalsteroid mm. og tabletter mod smerter, kløe eller infektioner.

Effekt og sikkerhed

Efter 45-dages behandling med birkebarkestraktgel havde ca. 1 ud af 8 patienter opnået opheling af et udvalgt sår (målsår) sammenlignet med patienter, der blev behandlet med en kontrolgel. Det er dog usikkert, hvor meget hurtigere såret heled. Blandt de patienter, hvor såret var helet inden for 90 dage (godt halvdelen), skete ophelingen mediant 2 dage hurtigere og i gennemsnit ca. 1 uge hurtigere ift. kontrolgruppen.



Det er også usikkert, om behandlingen med birkebarkekstraktgel medfører færre infektioner i såret, da sårinfektioner i studiet kun sås hos få patienter i hver gruppe.

Der blev ikke fundet klinisk relevante forskelle fra kontrolgruppen i andre effektmål som smerter, andre gener af sårene, eller hvor stor en procentdel af kroppen der var dækket med sår (BSAP). Det var ikke muligt at konkludere, hvordan birkebarkekstraktgelen påvirkede patienternes livskvalitet.

Hver gang forbindingen skal skiftes, kan det tage flere timer for patienterne og være forbundet med smerter. En posthoc-analyse viste, at der ved brug af birkebarkekstraktgel gik længere tid imellem skift af sårforbinding, som sparede både tid for patienterne og sparede udgifterne til dyre bandager.

Sikkerhedsprofilen for birkebarkekstrakt var alt i alt sammenlignelig med kontrolgruppen, og de fleste hændelser var forbundet med selve sygdommen og ikke behandlingen.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility baseret på en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten af birkebarkekstrakt til behandling af EB.

I modellen estimeres effekten af birkebarkekstraktgel på baggrund af BSAP-score (som anvendes til at estimere livskvaliteten for patienterne), frekvens af bandageskifte (som anvendes til at estimere omkostninger relateret til behandlingsalternativerne) og sandsynlighed for sepsis (som har betydning for den estimerede mortalitet i modellen). Medicinrådet har ekskluderet ansøgers antagelse om, at birkebarkekstraktgel forebygger sepsis, da det ikke er underbygget af data.

Ansøger antager, at BSAP kan bruges som mål for livskvalitet, og den forbedring, der opnås af BSAP i EASE-studiet (og dermed livskvaliteten), vil blive bibeholdt fremadrettet, så længe patienten er i behandling med birkebarkekstrakt.

Den kliniske erfaring er, at sårets placering har stor indflydelse på patienternes livskvalitet. Derfor vil en større reduktion have stor klinisk betydning, hvis såret er placeret på fx hænderne, mens reduktion af størrelsen på et sår på ryggen vil have mindre betydning. Medicinrådet vurderer, at den estimerede QALY-gevinst i analysen er forbundet med stor usikkerhed. Ansøgers tilgang til estimering af livskvalitet vurderes at medføre en strukturel usikkerhed til analysens resultat, som det ikke er muligt at teste direkte i følsomhedsanalyser.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem birkebarkekstrakt og SoC er ca. [REDACTED] DKK pr. patient, mens QALY-gevinsten er ca. 0,7 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.



Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Birkebarkekstrakt	SoC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	18,1	18,1	0,0
Totale QALY	8,5	7,8	0,7
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår			
	Beregnet med AIP: N/A		
	Beregnet med SAIP: N/A		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			
	Beregnet med AIP: 6.269.389 DKK/QALY		
	Beregnet med SAIP: ■ DKK/QALY		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af birkebarkekstrakt vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Epidermolysis bullosa	11
1.3	Birkebarkeekstrakt.....	12
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.2	Kliniske studier.....	14
2.2.1	EASE	15
2.2.2	Real world data studie	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	16
2.3.1	Population.....	17
2.3.2	Intervention	18
2.3.3	Komparator	19
2.3.4	Effektmål	19
2.4	Sammenligning af effekt	22
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	22
2.4.2	Oversigt over effektestimater	22
2.4.3	Sårheling	23
2.4.4	Andel af kroppen, der er afficeret med sår (BSAP)	24
2.4.5	EBDASI.....	25
2.4.6	Sårinfektioner	26
2.4.7	Smerte forbundet med sårskift.....	27
2.4.8	Frekvens af sårskift	27
2.4.9	Helbredsrelateret livskvalitet (iscorEB og EQ-5D).....	27
2.5	Sammenligning af sikkerhed	28
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	30
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	30
3.1	Analyseperspektiv	30
3.2	Model	31
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	33
3.4	Omkostninger	35
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	35
3.4.2	Omkostninger til sårpleje.....	36
3.4.3	Patientomkostninger	38
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	38
3.6	Resultater.....	39
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	39



3.6.2	Medicinerådets følsomhedsanalyser	40
4.	Budgetkonsekvenser	43
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	43
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	44
5.	Referencer	45
6.	Sammensætning af fagudvalg	46
7.	Versionslog	47



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 46.



Begreber og forkortelser

BSAP:	BSAP - Change from baseline in body surface area percentag
DDEB:	Dominant dystrofisk epidermolysis bullosa
DEB:	Dystrofisk epidermolysis bullosa
EB:	Epidermolysis bullosa
EBDASI:	Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
JEB:	Junctional epidermolysis bullosa
KEB:	Kindler epidermolysis bullosa
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet birkebarkeekstrakt til 'behandling af sår af delvis tykkelse ved dystrofisk og junktional epidermolysis bullosa hos patienter over 6 måneder'. Det er den indikation som EMA har godkendt lægemidlet til. Sår af delvis tykkelse betyder, at såret inddrager epidermis og eventuelt en del af dermis, men aldrig hele dermis.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Chiesi.

Chiesi fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 21. juni 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende arvelige hudsygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Epidermolysis bullosa

Epidermolysis bullosa (EB) er en genetisk kompleks sygdom med over 1.000 mutationer. Symptomerne debuterer ofte ved fødslen eller i barndommen. De fire hovedtyper er:

1. Dystrofisk EB (DEB), som kan være enten dominant (DDEB) eller recessiv (RDEB).
2. Junctional EB (JEB).
3. EB simplex
4. Kindler EB (KEB).

DEB og JEB er de mest alvorlige typer og påvirker de dybere lag af huden. De forårsager alvorlige hudkomplikationer i form af problemer med sårheling, forsinket epitelialisering, højt cytokinniveau og forstyrret keratinocytmigration. Der er tale om en systemisk sygdom med effekter i mange organer. Sygdommene viser sig især ved sår og blærer på hud og slimhinder, da alle organer med epitelvæv kan blive ramt. Selv let berøring eller friktion kan forårsage smertefuld løsning af huden. Yderligere komplikationer inkluderer smerte og kløe, neuropatisk smerte, infektioner og bakteriekolonisering, som kan forværre sårhelingen.

De fleste patienter har både kroniske og tilbagevendende sår, som kan blive inficeret og føre til sepsis, hvilket især er dødeligt for nyfødte med alvorlige former for JEB eller RDEB. Kroniske sår kan føre til udvikling af hudkræft, særligt hos patienter med RDEB.

Dødeligheden er højere hos patienter med JEB og RDEB. Fx pga. dødsårsager som sepsis, kardiell svigt, respirationssvigt og hudkræft. Når sårene heler, medfører de ofte ardannelse og hårtab. Hos de alvorlige typer også dannelse af ar med nedsat bevægelighed af led, helt eller delvist tab (amputationer) af fingre/tæer og sammenvoksning af fingre, såkaldt handskeformitet.



EB påvirker livskvaliteten betydeligt for både patienter og deres familier, der oplever smerter og nedsat funktion i daglige aktiviteter som badning, påklædning og spisning. Desuden kæmper mange med fysiske og psykiske udfordringer som følge af sygdommens uforudsigelighed og synlige fysiske skader. Pleje af patienter med EB er også tidskrævende og kræver ofte betydelig støtte fra pårørende.

Der er begrænset information om prævalensen af EB-patienter i Danmark, og på grund af EB's sjældenhed og stor variation mellem landene er det vanskeligt at estimere den præcise internationale prævalens af sygdommen. Ifølge genodermatose-databasen var prævalensen af DEB og JEB i Danmark i 2022 cirka 60 patienter. Ansøger antager, at 50 ud af de 60 DEB- og JEB-patienter vil være kandidater til behandling, men estimatet er usikkert.

En undersøgelse af Kristensen et al., der vurderede første diagnose af kongenit epidermolysis bullosa i det danske nationale patientregister og det danske patologiregister, fandt 32 tilfælde fra 1977 til 2015. Ekstrapoleres disse data til nationalt niveau, kan det indikere en samlet incidens på omkring 4-5 tilfælde om året, men kun en del af disse vil være DEB- og JEB-patienter [1].

Medicinrådet anslår på denne baggrund, at ca. 50 patienter i Danmark er i målgruppen for lægemidlet, og antallet af nye patienter udgør ca. 2 per år.

1.3 Birkebarkekstrakt

Formålet med behandlingen med birkebarkekstrakt er at forbedre sårheling, forhindre sygdomsrelaterede komplikationer og optimere patientens livskvalitet.

Filsuvez er en steril topikal gel med birkebarkekstrakt, som er godkendt af EMA til behandling af sår af delvis tykkelse ved dystrofisk og junktional EB hos patienter over 6 måneder. Produktet må ikke påføres slimhinder. Hele tuben skal bruges op efter anbrud, eventuelt overskud kan ikke genbruges ved næste sårskift.

Gelen markedsføres i sterile engangstuber med 23,4 gram gel. Hvert gram gel indeholder 100 mg ekstrakt fra birkebark, heraf 84-95 mg triterpener (betulin, betulinsyre, erythrodiol, lupeol og oleanolsyre) blandet med solsikkeolie.

Birketriterpener og betulin kan modulere inflammatoriske mediatorer og aktivere intracellulære signalveje, der er involveret i keratinocytternes modning. Herigennem påvirkes tre faser af sårhelingen: inflammation, dannelse af nyt væv og dannelse af den nye epidermale barriere. Dette kan resultere i forbedret sårheling, lavere risiko for infektion, færre bandageskift og dermed mindre smerte [2,3].

I praksis appliceres gelen i 1 mm tykkelse på såret og dækkes med en ikke-adhæsiv steril forbinding. Herefter påføres gelen igen ved hvert skift af sårforbinding indtil såret er fuldstændigt ophelet. Forbruget af gel er individuelt afhængig af omfanget af sår mv.



1.4 Nuværende behandling

Behandlingen af DEB og JEB-sår består ofte af non-adhæsive forbindinger, topikale antiseptika, topikale antimikrobielle midler, steroider og andre topikale midler (fx honningsalte), som ikke er specifikt godkendt til EB-sår.

Der findes endnu ingen kurativ behandling for EB. Den nuværende behandling fokuserer på sårbehandling og rutinemæssig pleje, der håndteres af et tværfagligt team. Behandlingen sigter mod at reducere risikoen for nye skader, minimere komplikationer og forbedre livskvaliteten så meget som muligt [4].

Basisbehandlingen af EB involverer forskellige metoder til sårpleje for at fremme sårheling samt behandlinger til at reducere smerte, kløe, sammenvoksninger og andre ubehag, der opstår fra sår og sårbehandling. Målet er at reducere sårets størrelse, forkorte helingstiden og mindske antallet af bandageskift.

For at reducere symptomer som smerte og kløe anvender patienter analgetika (fx paracetamol og opioider), fugtighedscreme og forskellige farmakologiske behandlinger som gabapentin og antihistaminer. Antibiotika anvendes til at behandle infektioner.

Kirurgi bruges også ofte til at håndtere alvorlige tilfælde af EB, herunder operationer for at behandle kontrakturer, fjernelse af hudkræft og indsættelse af PEG-sonde. Internationale retningslinjer fra Dystrophic Epidermolysis Bullosa Research Association (DEBRA) anbefaler atraumatiske forbindinger og individualiserede sårbehandlingsstrategier.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk søgning op til april 2024, hvilket førte til inklusion af ét randomiseret studie, hvor birkebarkestrakt er sammenlignet med en gel uden aktivt lægemiddel [2,3]. Opfølgingsdata for dette studie er efterfølgende publiceret i januar 2025 [5]. Som supplerende information har ansøger også inkluderet et studie med real-worlddata for birkebarkestrakt [6].



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på baggrund af de studier, der er vist i Tabel 1.

Tabel 1. Studier af birkebarkekstrakt

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
EASE [NCT03068780] Kern et al 2023 [2] Dobbeltblindet fase (90 dage)	223 Patienter med DEB, JEB	Birkebarkekstraktgel	Kontrolgel (bivoks, rå voks, carbaunavoks)	<u>Primært effektmål:</u> Andel patienter med første komplette lukning af målsår efter 45 dage <u>Sekundære nøgle effektmål:</u> Tid til første komplette sårheling Sårinfektioner Sværeste infektion i målsår Total byrde af sår (EBDASI sektion 1)	Behandlingsophør antal sårskift Antal tuber med birkebarkekstraktgel anvendt
Murrell et al 2025 [5] og data-on-file Opfølgingsfase (24 mdr.)	205 patienter fra EASE	Birkebarkekstraktgel	-	BSAP EQ-5D	EQ-5D estimeret ud fra BSAP BSAP antal sårskift
Torres Pradilla 2024 [6]	13 patienter med DEB fra et <i>early access programme</i> i Colombia.	Birkebarkekstraktgel		Total sårbyrde og sikkerhed	nej

BSAP - Change from baseline in body surface area percentage. DEB: Dystrofisk epidermolysis bullosa. JEB: Junctional epidermolysis bullosa. EBDASI - Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index



2.2.1 EASE

EASE var et dobbeltblindet studie, hvor i alt 223 patienter med DEB eller JEB blev randomiseret til 90 dages behandling med birkebarkgel eller en kontrolgel, der bestod af solsikkeolie tilsat voks (bivoks, rå voks, og carbnaunbavoks) for at få kontrolgelen til at ligne forsørgsgelen mest muligt. I begge grupper var der krav om skift af sårbandage mindst hver 4. dag. I praksis blev ca. 85 % af sårene skiftet hver eller hver 2. dag.

Ved randomiseringen udvalgte investigator et målsår (target wound) af delvis tykkelse med et overfladeareal mellem 10-50 cm², som havde været til stede mellem 21 dage og 9 måneder. Patienterne blev stratificeret efter EB subtype og størrelse af målsåret (10 cm² til <20 cm², 20 cm² til <30 cm² eller 30 cm² til 50 cm²).

Sølvholdige bandager, topikale antibiotika eller topikale steroider var kun tilladt efter komplet sårheling med bekræftet epitelisering, da disse stoffer potentielt påvirker sårhelingen.

Det primære effektmål var andel patienter med første komplette lukning af målsåret baseret på en klinisk vurdering udført 45 dage (+/- 7 dage) efter behandlingsstart. Lukningen af såret skulle desuden bekræftes efter yderligere 7 dage (+/- 2 dage).

Vigtige sekundære effektmål var (ifølge EPAR):

- Andel patienter med første komplette lukning af målsåret inden for **90 dage** (+/- 7 dage)
- Tid til første komplette lukning af målsåret inden for 90 dage (+/- 7 dage)
- Forekomst af sårinfektioner mellem baseline og 90 dage (+/- 7 dage)
- Maksimal sværhedsgrad af sårinfektion mellem baseline og 90 dage (+/- 7 dage)
- Ændring i *total body wound burden* vurderet ved brug af redskabet *the EB Disease Activity and Scarring Index* (EBDASI) sektion 1
- Ændring i kløe fra baseline til dag 90 (+/- 7 dage) målt med *the Itch Man Scale* hos patienter fra 4-13 år og *the Leuven Itch Scale* hos patienter over 13 år
- Bivirkninger, herunder alvorlige.

Blandt en række andre sekundære effektmål var bl.a.:

- Ændring i smerte forbundet med sårskift (*procedural pain*) vurderet med *the FLACC Scale* (børn < 4 år) eller *the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale*
- Ændring i hvor stor en procentdel af patientens hudareal som er dækket af sår: *total body surface area percentage* (BSAP) fra baseline til dag 30, 60 og 90 vurderet med *the Lund and Browder chart*
- Ændring fra baseline i antal ugentlige sårskift (post-hoc analyse).



Opfølgningsfasen

Efter afslutning af den dobbeltblindede fase blev alle patienter tilbudt aktiv behandling og 205 patienter blev herefter fulgt i en ukontrolleret opfølgningsfase i yderligere 24 måneder, hvor alle sår blev behandlet med birkebarkekstraktgel.

De sekundære effektmål blev også opgjort for opfølgningsfasen (baseline til 24 måneder). Herudover blev ændring fra baseline i helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L) vurderet ved 12 og 24 måneder [2].

2.2.2 Real world data studie

Torres Pradilla et al 2024 [6] er et retrospektivt studie af 13 patienter med DEB, der blev behandlet med birkebarkekstraktgel (Oleogel-S10) som led i et *early access programme* i Colombia. Effektmålene var total sårbyrde og sikkerhed ved op til 24 måneders behandling. Patienterne var i gennemsnit 19 år gamle (ca. 6 år ældre end patienter i EASE) og andelen af kvinder (ca. 69 %) var større (ca. 32 % i EASE) [2,6].

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med DEB eller JEB	Patienterne i dansk klinisk praksis vil formentlig have mere velkontrolleret sygdom og mindre risiko for sepsis end patienterne i studiet	Populationen fra EASE-studiet
Intervention	Birkebarkekstraktgel	Forbrug af gel formentlig højere end dansk klinisk praksis pga. forskel i andelen af DEB undertyper	Gennemsnitlig dosis fra EASE-studiet
Komparator	Kontrolgel med voks	Effekt af kontrolgel kan ikke udelukkes. Forbud mod flere midler der indgår i dansk klinisk praksis, herunder antibiotika ved infektion i målsår	Ingen aktiv behandling
Effektmål	Lukning af målsår (andel og tid) sårintektioner BSAP, EBDASI, smerter ved sårskift, frekvens af sårskift	Hurtigere lukning af såret er relevant og vil kunne påvirke de øvrige effektmål. Der er mangelfulde data for livskvalitet og det er ikke rimeligt at antage en lineær sammenhæng med BSAP	EQ-5D-5L estimeret ud fra en antaget lineær sammenhæng med BSAP Behandlingsophør



2.3.1 Population

Studiet er gennemført i 26 forskellige lande i Europa, Asien, Australien, USA og Sydamerika. Ansøger antager, at patientpopulationen i EASE er sammenlignelig med dansk klinisk praksis mht. alder, køn og vægt og anvender disse data i den sundhedsøkonomiske analyse.

Baselinekarakteristika fra EASE fremgår af Tabel 3. Ca. 70 % af patienterne var under 18 år. Ca. 38 % var under 12 år. Ca. 8 % (17 patienter) var under 4 år og 2 patienter var under 1 år gamle. Aldersspredningen var 6 måneder til 81 år [7].

Størstedelen af patienterne havde DEB, de fleste recessiv DEB (RDEB). 20 patienter havde dominant DEB (DDEB) og 26 patienter havde JEB. Ingen patienter med KEB blev inkluderet, selvom det var muligt iht. studiets inklusionskriterier.

Tabel 3. Baseline karakteristika i EASE

	Filsuvez (n=109)	Kontrolgel (n=114)	Total (N=223)
Alder, Median (95 % CI), år	13,0 (14,2; 19,5)	12,0 (13,8; 19,2)	12,0 (14,8; 18,5)
Aldersgrupper, n (%)			
0 til <4 år	7 (6,4)	10 (8,8)	17 (7,6)
4 til <12 år	42 (38,5)	43 (37,7)	85 (38,1)
12 til <18 år	25 (22,9)	29 (25,4)	54 (24,2)
≥18 år	35 (32,1)	32 (28,1)	67 (30,0)
Kvinder, n (%)			
	41 (37,6)	48 (42,1)	89 (39,9)
BMI, n (%)			
Undervægt	56 (51,4)	59 (51,8)	115 (51,6)
Normal	45 (41,3)	41 (36,0)	86 (38,6)
Overvægt	5 (4,6)	6 (5,3)	11 (4,9)
Svær overvægt	3 (2,8)	8 (7,0)	11 (4,9)
EB subtype, n (%)			
RDEB	91 (83,5)	84 (73,7)	175 (78,5)
Generaliseret svær	62 (56,9)	62 (54,4)	124 (55,6)
Generaliseret moderat	23 (21,1)	16 (14,0)	39 (17,5)
Lokaliseret/andet	6 (5,5)	6 (5,3)	12 (5,4)
DDEB	6 (5,5)	14 (12,3)	20 (9,0)
JEB	11 (10,1)	15 (13,2)	26 (11,7)
Generaliseret svær	0	2 (1,8)	2 (0,9)
Generaliseret moderat	8 (7,3)	9 (7,9)	17 (7,6)
Lokaliseret/andet	3 (2,8)	4 (3,5)	7 (3,1)
EB simplex	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (0,9)



	Filsuvez (n=109)	Kontrolgel (n=114)	Total (N=223)
Målsårets størrelse, n (%)			
10 til <20 cm ²	69 (63,3)	75 (65,8)	144 (64,6)
20 til <30 cm ²	23 (21,1)	24 (21,1)	47 (21,1)
30 til <50 cm ²	17 (15,6)	15 (13,2)	32 (14,3)
Målsårets alder i dage, median (IQR)	39,0 (62,1; 186,5)	32,0 (40,6; 212,1)	35,5 (72,5; 178,2)
EBDASI hudaktivitets-score, gennemsnit (SD)	19,6 (11,3)	19,6 (12,6)	19,6 (11,9)

BMI – body mass index; CI – konfidensinterval; DDEB – dominant dystrophic epidermolysis bullosa; EB – epidermolysis bullosa; EBDASI – epidermolysis bullosa disease activity and scarring index; JEB – junctional epidermolysis bullosa; RDEB – recessive dystrophic epidermolysis bullosa; SD – standard deviation. Source: Kern (2023) [2]

Patienterne i interventions- og kontrolgruppen var sammenlignelige. 24 af de i alt 223 patienter (9 intervention, 15 kontrol) ophørte med behandlingen inden for den dobbeltblinded periode på 90 dage. Heraf ophørte hhv. 2 og 3 patienter pga. bivirkninger.

I opfølgingsperioden ophørte 64 af de 205 patienter med den aktive behandling. Heraf ophørte 16 patienter med behandlingen pga. bivirkninger.

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet konstaterer, at 70 % af patienterne i studiet var under 18 år. I dansk klinisk praksis ville man forvente en større andel af voksne som følge af en forventet lavere dødelighed af sygdommen (fx pga. sepsis) sammenlignet med flere af de lande, der deltog i studiet.

Det er forventet, at studiet inkluderer en stor andel patienter med RDEB, da det er den undertype af sygdommen, hvor behandlingsbehovet er størst. I dansk klinisk praksis forventes andelen af patienter med DDEB, som er en mindre svær grad af sygdommen, at være større end i studiet. Alt i alt vurderer Medicinrådet, at patienterne i EASE-studiet har sværere sygdom sammenholdt med dansk klinisk praksis.

2.3.2 Intervention

Interventionen omfatter steril gel med birkebarkekstrakt, som patienterne blev instrueret i at påføre sårene i 1 mm tykkelse ved hvert sårskift. Forbindingen skulle skiftes mindst hver 4. dag.

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at mængden af gel, der vil blive anvendt i klinisk praksis, kan afvige fra den mængde, der er anvendt i studiets opfølgingsperiode. Forbruget af gel vil bl.a. afhænge af, hvor mange sår patienterne har. I dansk klinisk praksis er der flere patienter med DDEB (udgjorde kun ca. 10 % i studiet). De har typisk færre sår end patienter med RDEB og vil derfor have brug for en mindre mængde gel.



2.3.3 Komparator

Kontrolgelen indeholdt forskellige slags voks (bivoks, rå voks, karrbauavoks) med det formål at få den til at ligne forsøgsgelen mest muligt. Patienterne blev, ligesom forsøgsgruppen, instrueret i at påføre gelen i 1 mm tykkelse og skifte sårforbindingen mindst hver 4. dag.

I både den dobbeltblinde fase og opfølgingsfasen var det ikke tilladt at anvende hudplejeprodukter såsom barrierecremer, vaseline, geler mv. eller topikale midler med antibiotika eller steroid på målsåret eller andre sår der matchede kriterierne for målsåret. Det er interventioner der anvendes i dansk kliniske praksis.

Det var heller ikke tilladt at anvende systemisk behandling af infektioner opstået i disse sår under den dobbeltblindende fase og i de første 3 måneder af opfølgingsstudiet.

Medicinerådets vurdering af komparator

Bivoks og karbaunavoks er velkendte i ingredienser i hudplejeprodukter. Der er ikke evidens for, at de fremmer sårhelingen ved EB. Omvendt kan en mulig terapeutisk effekt ikke udelukkes. Herover medfører deltagelse i et studie i sig selv en optimeret sårpleje i begge grupper, hvilket også kan forklare det positive respons i kontrolgruppen.

Forbuddet mod at anvende hudplejeprodukter og lægemidler, som der almindeligvis anvendes i dansk klinisk praksis, kan potentielt medføre en overstimering af effekten i studiet sammenholdt med den forventede effektstørrelse i dansk klinisk praksis. Forbuddet mod anvendelse af antibiotika kan betyde, at patienter med behandlingskrævende sårinfektioner (og risiko for at udvikle alvorlig infektion og sepsis), er udgået af studiet, hvilket kan have betydning for den sundhedsøkonomiske analyse, hvor ansøger sætter den relative forskel i sårinfektioner lig med en forskel i sepsis og død.

2.3.4 Effektmål

Tabel 4 viser de effektmål, som virksomheden har indsendt data for fra den dobbeltblindende fase af studiet (90 dage).

I den ukontrollerede opfølgingsfase (op til 24 måneder) rapporteres også effektmålene BSAP (hvor stor del af hudarealet er dækket af sår), EBDASI (den byrde sårene er for patienten) og sårinfektioner.

Data for livskvalitet og andre patientrapporterede effektmål (Wound-QoL, sleep, work days/school days missed and Treatment Satisfaction) blev kun indsamlet i opfølgingsperioden. Kun data for EQ-5D er rapporteret i ansøgningen.



Tabel 4. Effektmål, der er relevante for ansøgningen

Effektmål	Tidspunkt for klinisk vurdering	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
Primært effektmål Andelen af patienter med første komplette lukning af målsåret inden for 45 dage, vurderet ved klinisk evaluering	45 (± 7) dage	Lukning af målsåret blev defineret som hudens re-epitelialisering uden dræning og blev bekræftet ved en anden observation efter 7 ± 2 dage.	Klinisk forsøg – klinisk vurdering. Statistiske/måletekniske overvejelser beskrevet ovenfor.
Tid til første lukning af målsåret op til 90 dage efter påbegyndt behandling	90 (± 7) dage	Lukning af målsåret blev defineret som hudens re-epitelialisering uden sekretion og blev bekræftet ved en anden observation efter 7 ± 2 dage.	Klinisk forsøg – klinisk vurdering. Statistiske/måletekniske overvejelser beskrevet ovenfor.
Andelen af patienter med komplet lukning af målsår efter 90 dage	90 (± 7) dage	Lukning af målsåret blev defineret som hudens re-epitelialisering uden sekretion og blev bekræftet ved en anden observation efter 7 ± 2 dage.	Klinisk forsøg – klinisk vurdering. Statistiske/måletekniske overvejelser beskrevet ovenfor.
Forekomst af sårinfektion indenfor 90 dage	90 dage og 24 måneder	Forekomsten for EB målsårsinfektion mellem baseline (DBP dag 0) og dag 90 eller EDBP blev vurderet på baggrund af det totale antal patienter med infektion i et EB målsår, baseret på dokumenterede bivirkninger og/eller brug af topikale og/eller systemiske antibiotika, samt det samlede antal patienter.	Klinisk forsøg – klinisk vurdering. Statistiske/måletekniske overvejelser beskrevet ovenfor.
Maksimal sværhedsgrad af sårinfektion mellem baseline og 90 dage	90 (± 7) dage	Infektioner i målsår mellem baseline (DBP dag 0) og dag 90 eller EDBP blev vurderet for maksimal sværhedsgrad (maksimal sværhedsgrad blev vurderet, hvis deltageren havde en sårinfektion dokumenteret gennem bivirkninger).	Klinisk forsøg – klinisk vurdering. Statistiske/måletekniske overvejelser beskrevet ovenfor.



Effektmål	Tidspunkt for klinisk vurdering	Definition	Hvordan blev effektmålet undersøgt (dataindsamlingsmetode)
Ændring i den samlede sårbyrde fra baseline til dag 90 og efter 24 måneder	90 dage	Den samlede sårbyrde var baseret på en klinisk vurdering ved brug af Sektion I (Hud) i (EBDASI). Hudaktiviteten i EBDASI (blæredannelse/erosioner/skorpedannelse) blev vurderet med en score fra 0 til 10 for hver af 10 anatomiske områder (eksklusiv anogenital- og baldeområderne). Den samlede score for hudaktivitet kunne dermed variere fra 0 til 100, hvor lavere scores indikerede en mindre sårbyrde.	Klinisk forsøg – klinisk vurdering. Statistiske/måletekniske overvejelser beskrevet ovenfor.
Ændring fra baseline af andel af kroppen der er afficeret med sår (BSAP)	90 dage og op til 24 måneder	Andel af kroppen der er afficeret med EB delvis tykkelse sår ud af kroppens samlede overflade bekræftet ved klinisk vurdering baseret på Lund og Browder diagrammet.	Klinisk forsøg – klinisk vurdering. Statistiske/måletekniske overvejelser beskrevet ovenfor.
Ændring fra baseline i ugentlige bandageskift (post-hoc analyse)	90 dage	Frekvenser beregnes baseret på svaret ved hvert besøg	Klinisk forsøg – klinisk vurdering. Statistical/measurement consideration described above.

EBDASI - Epidermolysis Bullosa Disease Activity and Scarring Index; BSAP - Change from baseline in body surface area percentage; DBP – dobbelt blindede fase

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at det er relevant, at patienterne kan opnå hurtigere sårheling, da det kan øge patientens livskvalitet gennem færre smerter i åbne sår, medføre færre skift af sårforbinding, der kan tage flere timer per dag og også er forbundet med smerter og store udgifter til bandager.

Ifølge klinikerne i fagudvalget har sårenes lokation på kroppen stor betydning for, hvordan det påvirker patienternes dagligdag og funktionsniveau. Selv mindre sår på hænder eller fødder kunne begrænse patientens funktionsniveau, medføre smerter ved aktivitet og deraf ringere livskvalitet sammenlignet med et sår der er placeret på ryggen. Der er derfor ikke rimeligt at antage, at der er en lineær sammenhæng mellem BSAP og livskvalitet.



Medicinerådet bemærker, at ansøger ikke har medtaget data for hudkløe. Det er typisk et problem ved pruriginosa, der er en subtype af sygdommen. I den aktuelle population er det primært en hurtigere sårheling, der er relevant, og det vil typisk være arret herfra der klør efterfølgende.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Den kliniske vurdering er baseret på et randomiseret dobbeltblindet studie. De sekundære effektmål blev hierarkisk testet, således at de næste effektmål i rækken kun blev testet såfremt resultaterne for interventionsgruppen for de forudgående effektmål var statistisk signifikant forskellige fra kontrolgruppen.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Relevant.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 5 viser effekten af birkebarkekstrakt samt kontrolgelen under den dobbeltblindede fase. Forskellen i det første sekundære effektmål (tid til 1. komplette sårheling) i den hierarkiske testning var ikke statistisk signifikant, og derfor er de efterfølgende effektmål ikke statistisk testet.

Tabel 5. Effekt af birkebarkekstrakt vs. kontrol gel (dobbeltblindede fase) [2,8]

Effektmål	Birkebarke (n=109)	Kontrol (n=114)	Forskel
Primært (45 dage)			
Andel patienter med første komplette lukning af målsåret (95 % CI)	41,3 %	28,9 %	ARR 12,4 %-point RR 1,44 (1,01; 2,05)
Sekundære (90 dage)			
Tid til 1. komplette sårheling, gennemsnit (95 % CI)	37,7 (31,9; 43,6)	44,5 (37,1; 51,9)	-6,8
BSAP, ændring fra baseline (95 % CI)	-4,3 (-5,8; -2,8) %	-2,5 (-4,4; -0,6) %	-1,8 %
EBDASI (95 % CI)	-3,4 (-4,9; -1,8)	-2,8 (-4,4; -1,2)	-0,6.
Patienter med sårinfektion, n (%)	1 (0,9 %)	5 (4,4 %)	3,5 %



BSAP - body surface area percentage (affected with partial thickness wounds); EBDASI - disease activity and scarring index; SD – standard deviation; CI – konfidensinterval; RR – relativ risiko

2.4.3 Sårheling

Første komplette lukning af målsåret

Signifikant flere patienter opnåede det primære effektmål komplet lukning af målsåret efter 45 dages behandling med birkebarkekstrakt, se Tabel 6. Den absolutte forskel ift. kontrolgruppen var 12,4 %-point (NNT = 8). Der blev ikke observeret nogen forbedring (ej heller numerisk) i subgrupperne DDEB eller JEB, men effektestimaterne er meget usikre grundet det meget lille antal patienter (meget brede konfidensintervaller oplyst for OR i supplementary appendix) [2].

Forskellen efter 90 dage, som EMA angiver som et vigtigt sekundære effektmål var 6,6 %-point (NNT = 15), hvilket ikke var statistisk signifikant [8].

Tabel 6. Andel af patienter med første komplette lukning af målsåret [2,8]

Effektmål	Birkebarke (n=109)	Kontrol (n=114)	ARR	RR el OR (95 % CI)
Alle efter 45 dage	41,3 %	28,9 %	12,4 %-point*	RR 1,44 (1,01; 2,05)
RDEB (n=175)	44,0 %	26,2 %	17,8 %-point*	OR 2,52 (1,27; 4,98)
DDEB (n=20)	50,0 %	50,0 %	0 %-point	OR 1,25 (0,15; 10,70)
JEB (n=26)	18,2 %	26,7 %	-8,5 %-point	OR 0,54 (0,08; 3,58)
Alle efter 90 dage	50,5 %	43,9 %	6,6 %-point	1,16 (0,88; 1,52)

*Statistisk signifikant; RDEB – recessive dystrophic epidermolysis bullosa; DDEB – dominant dystrophic epidermolysis bullosa; JEB – junctional epidermolysis bullosa; RR – relativ risiko; CI - konfidensinterval

Tid til første komplette lukning af målsåret

Forskellen i den gennemsnitlige tid til komplet lukning af målsåret for de, der opnåede dette effektmål indenfor 90 dage (kumulativ incidens beregnet for det først testede sekundære effektmål), var 6,8 dage til fordel for interventionen, men forskellen var ikke statistisk signifikant, se Tabel 7. Forskel i den mediane tid var 2 dage.

Tabel 7. Tid til første komplette lukning af målsåret [2]

	Filsuvez (n=109)	Kontrol (n=114)	Absolut forskel
Gennemsnitlig antal dage til første komplette lukning af målsåret ±SD (95% CI)	37,7±21,7 (31,9; 43,6)	44,5±26,2 (37,1; 51,9)	- 6,8 dage (p=0,302)
Median antal dage til første komplette lukning af målsåret (95% CI)	92 (50, NE)	94 (89, NE)	2 dage

SD – standard deviation Cumulative incidence of first target wound closure was computed using the Kaplan-Meier method.



Medicinrådets vurdering af effekt på sårheling

Medicinrådet vurderer, at patienterne som blev behandlet med birkebarkekstraktgel samlet set opnåede en hurtigere sårheling sammenlignet med kontrolgruppen baseret på, at der efter 45 dages behandling var signifikant flere patienter der havde opnået heling af målsåret (NNT=8). Den gennemsnitlige forskel i antal dage til lukning af såret blandt de der opnåede dette effektmål ingen 90 dage var dog ikke signifikant forskellig. Det kan ikke udelukkes, at kontrolgelen har haft en vis terapeutisk effekt i kontrolgruppen grundet indholdet af stoffer med hudplejende egenskaber.

2.4.4 Andel af kroppen, der er afficeret med sår (BSAP)

BSAP er defineret som den andel af kroppen som er dækket af sår af delvis tykkelse. Baseline BSAP var hhv. 12,1 og 12,2 % i interventions og kontrolgruppen. Reduktion fra baseline vurderet efter 90 dage var i gennemsnit -4,3 % i interventionsgruppen mod -2,5 % i kontrolgruppen. Dvs. en absolut forskel på -1,8 %-point [2].

Opfølgningsfasen

Data fra opfølgningsfasen (24 måneder) i ansøgningen er markeret fortrolige, men er efterfølgende publiceret i artiklen af Murrell et al 2025. Se Tabel 8. For de patienter der fik behandling med birkebarkekstrakt gennem hele studiet, var der en signifikant reduktion fra baseline (12,1 %) på -4,2 % efter 90 dages dobbeltblindet behandling (n=100). Efter yderligere 24 måneders opfølgning var reduktionen -3,7 % (n=59).

For patienter i kontrolgruppen (baseline 12,2 %) blev der også observeret en signifikant, men dog mindre reduktion i BSAP efter 90 dage på -2,6 %-point (n=96). Disse patienter skiftede herefter over til aktiv behandling, hvilket medførte en reduktion efter 24 måneders opfølgning på -3,7 %-point (n=69) ift. den oprindelige baseline (12,2 %).

Reduktionen i BSAP for den samlede gruppe var således -3,7 % ift. til den oprindelige baseline (ca. 12,1 %). Altså en reduktion i den gennemsnitlige BSAP fra ca. 12,1 % ved baseline til ca. 8,4 % efter 24-27 måneders behandling [5].

Tabel 8. Ændring i BSAP

		Randomiseret fase		Opfølgningsfase (talt fra dag 90)		
		Baseline	Dag 90	3 mdr.	12 mdr.	24 mdr.
Alle patienter	N	222	196	171	139	128
	Gennemsnitlig ændring fra baseline (SD)	-	-3,4 (8,0)	-3,0(9,1)	-4,8(8,3)	-3,7(8,1)
	P-værdi	-	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001



		Randomiseret fase		Opfølgningsfase (talt fra dag 90)		
		Baseline	Dag 90	3 mdr.	12 mdr.	24 mdr.
Oleogel-S10	N	109	100	85	67	59
	Gennemsnitlig ændring fra baseline (SD)	-	-4,2 (6,9)	-4,3 (8,1)	-5,9 (8,6)	-3,7 (9,0)
	P-værdi	-	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0.0026
Tidligere kontrolgel	N	113	96	86	72	69
	Gennemsnitlig ændring fra baseline (SD)	-	-2,6 (9,0)	-1,7 (9,8)	-3,7 (8,0)	-3,7 (7,2)
	P-værdi	-	0,0051	NS	0,0002	<0,0001

BSAP: Procentdel af hudoverpladen der er afficeret med sår. SD – standard deviation

Real-world data

I real-world studiet af Torres Pradilla et al 2024, der inkluderer 13 patienter med DEB, oplyses, at BSAP blev reduceret fra 27,3 % ved baseline til 10,4 % ved 24 måneder.. Kun 7 af de 13 patienter indgår i opgørelsen ved 24 måneder. Data er dog opgjort på patientniveau i artiklen, og ud fra det kan der beregnes en BSAP for sidste målepunkt (alle patienter) på 15,3 % svarende til en absolut reduktion på -10,8 %-point. Heraf havde 2 patienter oplevet markant forværring ved seneste måletidspunkt (hhv. 6 og 12 måneder) [2,6].

Medicinrådets vurdering af BSAP

BSAP blev signifikant reduceret i både den aktivt behandlede gruppe og i kontrolgruppen, men forskellen var ikke statistisk signifikant og numerisk også lille. Data fra opfølgningsfasen tyder umiddelbart på, at effekten er vedvarende, men det er vanskeligt at vurdere, da der bl.a. er stort frafald i patientgruppen.

Realworlddata for 13 patienter understøtter effekten fra EASE opfølgningsstudiet, men effektstørrelsen er usikker, da der er tale om en lille population, der havde en markant højere BSAP ved baseline, og på flere andre punkter ikke er sammenlignelig med patienterne i EASE-studiet.

2.4.5 EBDASI

EBDASI kategoriserer graden af 'sårbyrde' i mild (0-42 point), moderat (43-106 point) og svær (> 106 point). Kun sektion 1 af måleinstrumentet blev anvendt i studiet, hvilket maksimalt gjorde det muligt at score 100 point.



Den gennemsnitlige EBDASI score ved baseline var 19,6 (SD 11,9) og ens i begge grupper. 94 % blev klassificeret som mild og 5 % som moderat (data mangler for 2 %). Forskellen i reduktion målt ved dag 90 ift. baseline var kun 0,12 point ifølge EPARen. Den gennemsnitlige score målt ved 0, 30, 60 og 90 dage blev reduceret med hhv. -3,4 i interventionsgruppen og -2,8 i kontrolgruppen, og dermed en absolut forskel på -0,6 point, hvilket svarer til en relativ reduktion i EBDASI på kan 3 % ift. baseline.

Opfølgningsfasen

For de 205 patienter, der blev inkluderet i opfølgningsstudiet, blev EBDASI score reduceret fra de 19,6 point ved baseline til 15,0 point efter 24 måneder – altså en reduktion på 4,6 point.

For patientgruppen som modtog aktiv behandling i både den dobbeltblinde fase og opfølgningsfasen sås en reduktion fra 19,6 point ved baseline til 15,1 point ved 24 måneder. I den patientgruppe der var skiftet over fra kontrol til aktiv behandling sås en tilsvarende reduktion fra 19,6 point ved baseline til 14,9 point ved 24 måneder [5].

Af publikationen af Murrell 2025 var den gennemsnitlige score for EBDASI efter 90 dages dobbeltblindet behandling var reduceret med -2,8 point ift. baseline. Efter 24 måneders opfølgning var reduktionen -3,0 point ift. baseline for den patientgruppe der modtog behandling med birkebarkekstrakt under hele studiet (n=59). Patienterne, der skiftede over til aktiv behandling, havde forinden opnået en reduktion uden aktiv behandling på -2,9 point ift. baseline. Efter 24 måneders opfølgning var reduktionen -2,5 point ift. baseline og altså nogenlunde samme score som før de startede behandlingen [5].

I realworld studiet af Torres Pradilla et al 2024, der alene inkluderet patienter med DEB, oplyses, at EBDASI blev reduceret med -16,2 point fra baseline (28,3) till 24 måneder [6]. Igen er effektstørrelsen usikker grundet få patienter der på flere punkter ikke er sammenlignelige med patienterne i EASE-studier.

Medicinrådets vurdering af EBDASI

Ansøger konkluderer, at det er en klinisk meningsfuld ændring på 4,6 point. Medicinrådet bemærker, at denne ændring er ift. baseline og ikke ift. en ubehandlet kontrolgruppe. Forskelle mellem den aktivt behandlede gruppe og kontrolgruppen var ikke statistisk signifikant og numerisk meget lille.

2.4.6 Sårinfektioner

Infektioner i målsåret inden for de første 90 dage blev observeret hos 1 (0,9 %) i interventionsgruppen og 5 (4,4 %) patienter i kontrolgruppen. Heraf var 3 moderate og 1 var livstruende. Sværhedsgraden af infektion blev ikke vurderet hos en patient i hver gruppe.

I studieartiklen fremgår, at sepsis er rapporteret hos en patient i interventionsgruppen og en patient i kontrolgruppen, men ikke om disse tilfælde var forårsaget af sårinfektion eller anden infektion [2].

I opfølgningsperioden på 24 måneder blev der observeret sårinfektioner hos 7 (3,4 %) af de i alt 205 patienter [5].



Medicinrådets vurdering af sårinfektion

Forskellen i infektioner i målsåret er usikker, da den er baseret på meget få patienter. Medicinrådet bemærker også, at det ikke var tilladt at anvende hverken lokalt eller systemisk antibiotika i hverken den dobbeltblindede eller opfølgingsfasen, hvilket potentielt vil forværre sværhedsgraden af infektionen med deraf større risiko for udvikling af sepsis.

2.4.7 Smerte forbundet med sårskift

Effekt målet er kun opgjort for 198 af de i alt 223 patienter ved baseline og der er et ret stort frafald. Data for dag 90 er således kun baseret på 69 % (154/223) af de inkluderede patienter. Forskellen var ikke signifikant (-1,32 vs. -0,18).

Medicinrådets vurdering af smerter ved sårskift

Behandling med birkebarkestrakt gel reducerede ikke smerter forbundet med sårskift.

2.4.8 Frekvens af sårskift

Posthoc analyse oplyser ansøger, at ved dag 90 kan interventionsgruppen klare sig med et sårskift mindre over en 2 ugers periode sammenlignet med kontrolgruppen ($p=0,001$ trods forbeholdet for hierarkisk testning). For de 99 patienter der i starten skiftede deres sårforbinding daglig behøvede hhv. 11 % og 36 % i intervention- og kontrolgruppen fortsat daglig sårskift ved dag 90. Ansøger estimerer, at det i denne gruppe reducerer tidsforbruget forbundet med sårskift med hhv. -10,9 og -4 timer, men det fremgår ikke hvor lang tid eller hvordan disse tal i øvrigt er beregnet.

Medicinrådets vurdering af frekvens af sårskift

Medicinrådet vurderer, at det ser ud til, at frekvensen og tidsforbrug på skift af forbindingen reduceres, hvilket også vil påvirke udgifterne til bandager, men størrelsen heraf er usikker.

2.4.9 Helbredsrelateret livskvalitet (iscorEB og EQ-5D)

Data for helbredsrelateret livskvalitet blev kun indsamlet fra EASE opfølgingsperioden, se Tabel 9. Der blev indsamlet data for EQ-5D-5L fra 144 af de i alt 205 patienter, som blev inkluderet i opfølgingsstudiet. Den gennemsnitlige nytteværdi var [REDACTED] på tværs af alle observationer.

Data ved afslutning af den dobbeltblindede fase er kun rapporteret for [REDACTED] patienter, og der er ingen selvstændig information for den tidligere interventions- og kontrolgruppe. Opfølgingsdata for 12 og 24 måneder er ligeledes baseret på en større eller mindre delmængde af patienterne. På denne baggrund er det ikke muligt at konkludere, hvordan behandling med birkebarkestrakt påvirker patienternes helbredsrelaterede livskvalitet.



Tabel 9. EQ-5D-nyttværdier fra EASE-studiet

Patientgruppe /besøg	Population (N)	Nyttværdier			
		Gennemsnit	SD	Min	Max
Alle patienter	■	■	■	■	■
Mænd	■	■	■	■	■
Kvinder	■	■	■	■	■
Dobbeltblindede fase - dag 60	■	■	■	■	■
Afslutning på dobbeltblindede fase - dag 90	■	■	■	■	■
Open-Label opfølgingsfase - måned 12	■	■	■	■	■
Afslutning på Open-Label opfølgingsfase - måned 24	■	■	■	■	■

SD – standard deviation

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet kan ikke vurdere, om behandlingen med birkebarkekstrakt gel påvirker patienterne helbredsrelaterede livskvalitet, da der kun er meget sparsomme data for EQ-5D fra den ukontrollerede opfølgingsfase af studiet.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

I det randomiserede studie var der stort set lige mange patienter i intervention og kontrolgruppen, der oplevede mindst en uønsket hændelse, mindst en alvorlig uønsket hændelse eller ophørte behandlingen pga. bivirkninger. Se Tabel 10. Lidt færre ophørte behandlingen uanset årsag.

De hyppigste rapporterede uønskede hændelser var sårkomplikationer og de fleste var af mild til moderat karakter [2].



Tabel 10. Oversigt over sikkerhedshændelser under den dobbeltblindede fase (90 dage)

	Filsuvez, n (%) (n=109) [2]	Kontrolgel, n (%) (n=114) [2]	Forskel %-point (95 % CI)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 hændelse, n (%)	89 (81,7)	92 (80,7)	Ikke estimeret
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlig hændelse, n (%)	7 (6,4)	6 (5,3)	Ikke estimeret
Antal og andel af patienter, der afbryder behandlingen uanset årsag, n (%)	9 (8,3)	15 (13,2)	Ikke estimeret
Antal og andel af patienter, der afbryder behandlingen grundet bivirkninger, n (%)	3 (2,8)	2 (1,8)	Ikke estimeret

CI – konfidensinterval

Source: EASE CSR 2022 (Chiesi, data on file 2024)[9]

I opfølgingsfasen oplevede et tilsvarende antal patienter (ca. 77 %) mindst en uønsket hændelse. 18 % oplevede svære hændelser og 24 % oplevede mindst en alvorlig hændelse, heraf to (udslæt, sårinfektion), der blev vurderet som behandlingsrelaterede og medførte i begge tilfælde ophør med behandlingen [5].

Ifølge ansøger sås hyppigst

[REDACTED], som er forenelig med sygdommens naturhistorie. [REDACTED] patienter ophørte behandling med birkebark pga. bivirkninger.

9 patienter døde under opfølgingsperioden, men ingen af disse dødsfald blev, ifølge artiklen, vurderet som relateret til behandlingen med birkebarkestrakt. To børn døde pga. sepsis (hhv. 6 måneder og 10 år). Øvrige årsager var sygdomsprogression, hjertesvigt, nyresvigt og pneumoni [5].

Ifølge EPAREN var der per 21. april 2021 observeret 6 dødsfald, hvoraf ingen var relateret til behandlingen. Alle havde svær generaliseret RDEB på nær en med JEB [8].

Patienter med DEB og JEB kan have en forhøjet risiko for udvikling af pladecellekarcinom. Der er indtil videre ikke set øget risiko for hudmaligniteter forbundet med birkebark, men en teoretisk øget risiko kan ikke udelukkes. Denne kan teoretisk også være mindre, hvis såret heler hurtigere pga. mindre risiko for carcinogenese.



Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Sikkerhedsprofilen for birkebarkekstrakt var alt i alt sammenlignelig med kontrolgruppen, og de fleste hændelser var forbundet med selve sygdommen og ikke behandlingen.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Data fra det dobbeltblindede studie estimerer, at ca. en ud af 8 patienter vil kunne opnå en hurtigere sårheling vurderet som andel patienter som har opnået heling af et udvalgt målsår ved at anvende birkebarkekstrakt gel ved sårskift sammenlignet med en kontrolgel der indeholder flere slags voks. Data tyder også på, at frekvensen og dermed tiden anvendt på sårskift (og udgift til bandager) kan reduceres, men størrelsen heraf er usikker. Der blev ikke fundet væsentlige forskel i de øvrige effektparametre eller sikkerhed og det er ikke muligt at konkludere noget om effekt på livskvalitet.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med birkebarkekstrakt sammenlignet med nuværende standardbehandling (SoC).

Effekt, sikkerhed og modeltransitioner i analysen er baseret på EASE-studiet. Livskvalitet er baseret på et studie af Angelis et al. fra 2022, samt BSAP fra EASE-studiet [2,10].

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont der er livslang, hvilket i modellen svarer til 100 år. Ansøger antager en gennemsnitsalder på 6 måneder ved behandlingsstart.

Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år. Der er anvendt en cykluslængde på ét år, og der er udført halvcyklus korrektion (*half-cycle correction*).

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

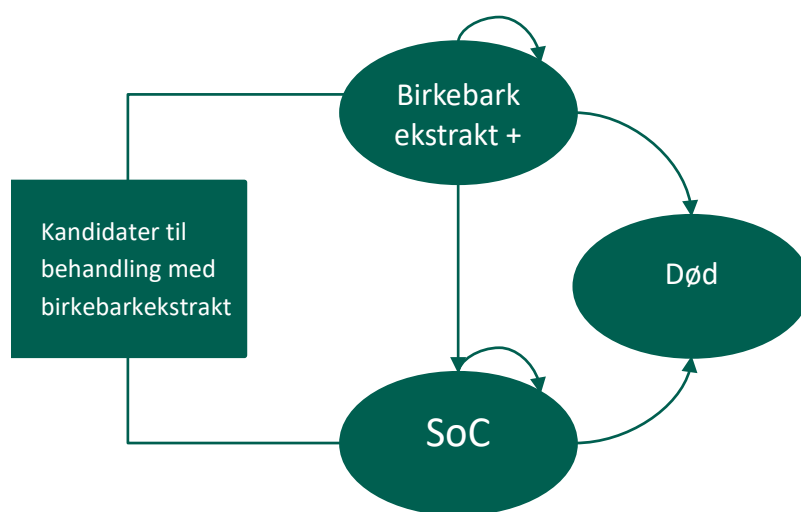
I ansøgers model, antages alle patienter at være 6 måneder gamle, når behandlingen påbegyndes. I EASE-studiet var kun 7,6 % af patienterne under 4 år, mens de resterende var ældre, se Tabel 3 i afsnit 2.2.1 for yderligere information om patienternes alder i studiet [2]. Da der er tale om et nyt behandlingsalternativ, vil der være patienter i alle aldersgrupper, der er kandidater til behandlingen, men baseret på klinisk erfaring vurderes patienterne på sigt, at være ca. 6 måneder når behandlingen påbegyndes, når de vil blive tilbudt behandlingen. Medicinrådet vælger at lave en følsomhedsanalyse,



hvor den gennemsnitlige alder fra EASE-studiet anvendes i analysen, mens patienterne i hovedanalysen antages at have en alder på 6 måneder. Medicinrådet anvender ansøgers øvrige tilgang til analyseperspektivet.

3.2 Model

Ansøger anvender en simpel Markov-model, der består af tre helbredsstadier: behandling med birkebarkekstrakt + SoC, behandling med SoC og død, se Figur 1. Patienterne behandles enten med birkebarkekstrakt + SoC eller SoC alene indtil død. Patienter der ophører med behandlingen med birkebarkekstrakt, bliver efterfølgende behandlet med SoC alene.



Figur 1. Modelstruktur

I analysen inkluderes alle patienter, der ifølge indikation er kandidater til birkebarkekstrakt, personer på seks måneder eller ældre med sår af delvis tykkelse ved dystrofisk og junktional epidermolysis bullosa.

I modellen estimeres effekten af birkebarkekstrakt på baggrund af BSAP-score (som anvendes til at estimere livskvaliteten for patienterne), frekvens af bandageskifte (som anvendes til at estimere omkostninger relateret til behandlingsalternativerne) og sandsynlighed for sepsis (som har betydning for den estimerede mortalitet i modellen). Ansøger antager, at den forbedring der opnås af BSAP i EASE-studiet vil blive bibeholdt fremadrettet, så længe patienten er i behandling med birkebarkekstrakt.

Bandageskift

Ansøger estimerer effekten af birkebarkekstrakt ved at anvende antal bandageskift ved baseline og dag 90 fra EASE-studiet. Her estimeres en relative reduktion i bandageskift for patienter i behandling med birkebarkekstrakt på 10 %, mens de estimerer en



forøgelse i komparatorgruppen på 2 %. Disse ændringer i bandageskift anvendes til at estimere hvilke omkostninger der er forbundet med behandlingsalternativerne.

Behandlingsophør

I modellen antages en andel af patienterne årligt at ophøre med behandlingen med birkebarkekstrakt. I det første behandlingssår antages 8 % af patienterne at ophøre med behandling, på baggrund af EASE-studiets blindede periode. I den ublindede periode ophørte 30,2 % af patienterne med behandling, men ansøger argumenterer, at det i høj grad skyldtes tilbagetrækning af samtykke, efter at forsøget ikke længere var blindet. Ansøger vælger at antage, at 8 % af patienterne også ophører med behandlingen i år to, mens de antager at det vil være 4 % af patienterne der ophører med behandlingen i hver af de efterfølgende år.

Mortalitet og sepsis

Ansøger estimerer i modellen en forventet overlevelse for den pågældende patientgruppe, ved at anvende studiet Soro, som rapporterer den forventede gennemsnitlige overlevelse for patienter med RDEB til at være 40 år [11]. Dette estimat anvendes som base case, da 78,5 % af patienterne i EASE-studiet havde RDEB.

Ansøger angiver, at sepsis, som følge af sårinfektioner, er en af hovedårsagerne til død blandt børn med EB, dog er der ikke data i EASE-studiet, der understøtter at birkebarkekstrakt medfører en forskel i forekomsten af sepsis hos patienterne. Derfor antager ansøger, at der vil være færre sepsistilfælde hos børn, behandlet med birkebarkekstrakt, sammenlignet med dem, der modtager SoC, på baggrund af forekomsten af sårinfektioner, som var lavere hos disse patienter i EASE-studiet.

Da der ikke forekom sepsis i løbet af EASE-studiet, anvender ansøger et spansk retrospektivt studie af Maseda til at estimere forekomsten af sepsis [12]. Studiet forløb over en periode på 21 år, hvor der var 26 sepsistilfælde blandt 214 EB-patienter. På baggrund af dette estimerer ansøger, at der er en årlig risiko på 12,1 % for sepsis i forbindelse med infektion af sår. I studiet døde 10 patienter af sepsis og ansøger estimerer herfra en årlig mortalitetsrate på 0,61 % forbundet med sepsis for EB-patienter [12].

Med udgangspunkt i forekomsten af infektioner i EASE-studiet, som var 0,9 % i gruppen behandlet med birkebarkekstrakt og 4,4 % i kontrolgruppen [2], estimerer ansøger andelen af patienter, der vil udvikle sepsis hvert år, samt antallet af dødsfald som følge heraf. Ansøger estimerer en absolut mortalitetsreduktion på 0,19 % i birkebarkekstrakt-gruppen sammenlignet med kontrol-gruppen.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet vurderer, at den gennemsnitlige overlevelse kan være underestimeret for SoC-armen, da forekomsten af spinocellulært karcinom har en meget lav forekomst i Danmark. Samtidig vurderes andelen af patienter med sepsis at være overestimeret, da der i studiet ikke er dokumenteret en forskel på forekomsten af sepsis mellem patienter i behandling med birkebarkekstrakt og dem i behandling med SoC. Dertil kommer at



behandlingen, samt forebyggelsen af sepsis generelt er blevet bedre de seneste år og at studiet, der bruges til at estimere forekomsten af sepsis og død som følge heraf, er fra 2021 og forløb 21 år forud herfor.

Yderligere vælger Medicinrådet at ændre på antagelsen vedr. død som følge af sepsis. I EASE-studiet måtte patienterne som nævnt i afsnit 2.2.3, ikke modtage antibiotika i forbindelse med infektion. Det vil være en relevant behandling i dansk klinisk praksis, som også vil forebygge de fleste tilfælde af sepsis. På baggrund af dette vælger Medicinrådet i egen hovedanalyse at ekskludere antagelsen om, at der vil være patienter der får sepsis, da der ikke er en dokumenteret effekt på forebyggelse af sepsis i forbindelse med behandling med birkebarkestrakt. Der vil være EB-patienter der får sepsis, men Medicinrådet mener ikke at det er tilstrækkeligt dokumenteret, at birkebarkestrakt vil ændre på hvor stor forekomsten af sepsis er.

Ansøger har antaget, at en lige så stor andel af patienterne vil ophøre med behandling med birkebarkestrakt i andet behandlingsår, som i første behandlingsår, til trods for at der i studiet var en væsentlig større andel, der ophørte med behandlingen (30,2 %) i andet behandlingsår. Medicinrådet vælger at antage at behandlingsophøret i andet behandlingsår er 30,2 % som i studiet. Ansøger har videre antaget, at 4 % af patienterne i alle efterfølgende år vil ophøre med behandlingen årligt. Denne antagelse er behæftet med meget stor usikkerhed, da den ikke baserer sig på noget data. Medicinrådet tester analysens følsomhed overfor ændringer i dette parameter, ved at udføre to følsomhedsanalyser; én hvor 2 % ophører om året og én hvor 6 % ophører om året de efterfølgende år.

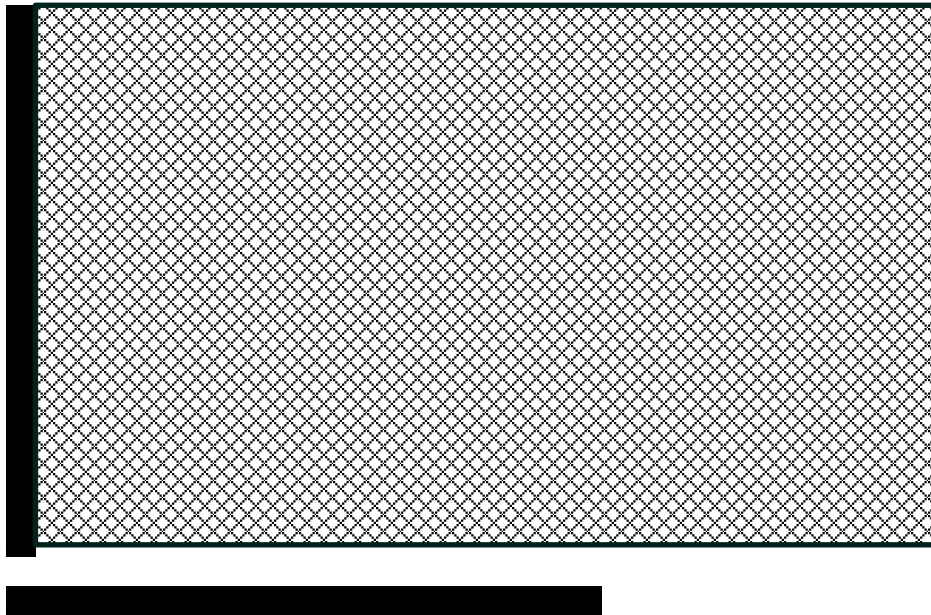
3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har valgt at estimere behandlingens effekt på patienternes livskvalitet ved at anvende sårbyrde som mål for patienternes livskvalitet. Ansøger anvender den totale BSAP, udtrykt som den vægtede sum af sårdekning, som en proxy for EB sårbyrde. Ansøger argumenterer for, at der på trods af variation i livskvaliteten afhængig af det berørte kropsområde, så viser korrelation mellem BSAP og nytte en gennemsnitlig påvirkning af BSAP på livskvalitet på tværs af forskellige kropsområder. Der er ikke data der viser, at birkebarkestrakt vil ændre på fordelingen af sårplacering.

Ansøger beregner den gennemsnitlige forskel i BSAP ved baseline og måned 24 i EASE OLP-studiet til [redacted] %. En nylig post-hoc-analyse af data rapporterede dog gennemsnitlige ændringer fra baseline ved måned 12 og måned 24 på henholdsvis [redacted] % og [redacted] %. Ansøger anvender et gennemsnit af disse to estimater, dvs. [redacted] %.

I modellen anvender ansøger en utility-værdi på 0,456 for alle patienter ved baseline, hvilket antages at svare til en ubehandlet patients, baseret på et studie af Angelis et al. fra 2022 [10].

Ansøger har udført en regressionsanalyse hvor EQ-5D-5L fra EASE OLP anvendes til at estimere livskvalitet baseret på BSAP, se Figur 1. Her estimeres en gennemsnitlig nytteforøgelse pr. %-reduktion i BSAP til [redacted]



Baseret på nytteforøgelsen pr. %-reduktion i BSAP og estimeret gennemsnitlig reduktion af BSAP ved anvendelse af birkebarkestrakt, estimerer ansøger, at nytteværdien hos patienter behandlet med birkebarkestrakt øges fra 0,456 til [redacted] i det første år, mens patienterne i behandling med SoC fortsat har en nytteværdi på 0,456. Hvis patienterne ophører med behandling med birkebarkestrakt, antages de at have samme nytteværdi som patienter i behandling med SoC.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet mener ikke at ansøgers tilgang med at beregne et gennemsnit på baggrund af ændring fra baseline til måned 12 og 24 er retvisende og vælger i stedet at anvende seneste datapunkt til at estimere ændring fra baseline, da dette baserer sig på længere opfølgningstid. Derved baseres Medicinrådets hovedanalyse på en ændring i BSAP på - 3,7 fra baseline til måned 24.

Ansøger har i mangel på målinger af patienternes livskvalitet ved baseline, valg at basere deres baseline nytteværdi på studiet af Angelis et al. fra 2022. Nytteværdien som ansøger anvender ved baseline, er baseret på gennemsnitlig EQ-5D index score for fem lande (Frankrig, Tyskland, Italien, Spanien og England). Nytteværdierne for landene spænder fra 0,304 til 0,541 [10].

Ansøger har antaget, at BSAP kan bruges som mål for livskvalitet. Det er svært at vurdere om der er direkte sammenhæng mellem de to, men baseret på klinisk erfaring, så vurderes sårets placering at have stor indflydelse på patienternes livskvalitet. Derfor vil en større reduktion have stor klinisk betydning, hvis såret er placeret på fx hænderne, mens reduktion af størrelsen på et sår på ryggen, vil have mindre betydning. Ansøgers tilgang til estimering af livskvalitet vurderes at medføre en strukturel usikkerhed til analysens resultat, som det ikke er muligt at teste direkte i følsomhedsanalyser. På baggrund af dette, vurderes den estimerede QALY-gevinst i analysen at være forbundet



med stor usikkerhed. Medicinrådet vælger at udføre en følsomhedsanalyse, hvor nytteforbedring pr. % BSAP forbedring øges og reduceret med 20 %.

3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderes lægemiddelomkostninger, omkostninger til sårhåndtering, sygdomshåndtering (udover sårhåndtering) og patientomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til administration, da lægemidlet påføres i forbindelse med sårpleje. Der er heller ikke inkluderet omkostninger til håndtering af uønskede hændelser, da ansøger argumenterer, at de uønskede hændelser hovedsagligt er milde til moderate, og størstedelen er relateret til sygdommen og ikke lægemidlet.

Det er særligt omkostninger relateret til lægemidlet og reduktionen i sårforbindinger, som har betydning for analysens resultat.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger anvender dosis for birkebarkekstrakt som beskrevet i afsnit 1.3 og baserer antallet af tuber på det gennemsnitlige antal brugt i EASE-studiet pr. måned. I de første 3 måneders dobbeltblindede periode i EASE-studiet, brugte patienterne i gennemsnit [redacted] tuber pr. måned. Ansøger mener, at når birkebarkekstrakt bruges uden for et studie, er det realistisk at antage at indholdet af en tube vil blive fordelt på flere sår og derved vil det gennemsnitlige antal tuber forbrugt blive reduceret. Ansøger vælger derfor at reducere det gennemsnitlige antal tuber med 20 %.

Ansøger har lavet to forskellige scenarier der antager forskellig reduktion i gennemsnitligt antal tuber over tid, se Tabel 11. For yderligere information vedrørende beregningerne af antal tuber pr. måned i ansøgers base case, se ansøgers ansøgning.

Tabel 11. Ansøgers tilgang til estimering af antal tuber birkebarkekstrakt forbrugt

Tidsramme	Antal tuber pr. måned	
	Base case:	Alternativt scenarie:
	[redacted]	[redacted]
År 1	[redacted]	[redacted]
År 2	[redacted]	[redacted]
År 3+	[redacted]	[redacted]



Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet vælger at anvende det gennemsnitlige antal tuber fra EASE-studiet på hhv. ■■■■, ■■■■ og ■■■■ tuber pr. måned i år 1, 2 og 3+, da også effekten baseres på denne dosis, og der ikke forelægger data, der kan understøtte at forbrugt antal tuber i klinisk praksis vil adskille sig fra studiet. Da der i analysen foretages halvcykluskorrektion, tager analysen allerede hensyn til, at der i løbet af en modelcyklus vil være en reduktion i antal forbrugte tuber, derfor beregnes der ikke et midtpunkt i Medicinrådets hovedanalyse. Ansøgers base case vedr. antal tuber om måneden, dog uden beregning af midtpunkt, anvendes i en følsomhedsanalyse for at undersøge hvor stor indflydelse en reduktion af dosis vil have på analysens resultat, da dosis også afhænger af sværhedsgraden af patienternes sygdom og at der i dansk klinisk praksis kan være tale om patienter der har mildere sygdom end i studiet.

Medicinrådet anvender ansøgers øvrige tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 12.

Tabel 12. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (maj, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Birkebarkekstrakt	23,4 g gel	30 tuber	■■■■	Amgros

3.4.2 Omkostninger til sårpleje

Ansøger estimerer forskel i antal bandageskift pr. dag, baseret på antal bandageskift ved baseline og dag 90 i EASE-studiet, for birkebarkekstrakt-gruppen og kontrolgel-gruppen, se Tabel 13. Ansøger estimerer at birkebarkekstrakt medfører en reduktion på 0,068 bandageskift pr. dag svarende til en reduktion på 0,48 bandageskift pr. uge. Anvendelse af kontrolgelen medfører en forøgelse på 0,017 pr. dag, svarende til en forøgelse på 0,12 bandageskift pr. uge. Den relative forskel, er en reduktion for birkebarkekstrakt-gruppen på 0,6 ugentlige bandageskift. I modellen antager ansøger at der i gennemsnit forekommer 5,11 bandageskift pr. uge for kontrol-gruppen og 4,51 for birkebarkekstrakt-gruppen.

Tabel 13. Frekvens af bandageskifte ved baseline og dag 90 i EASE-studiet

Frekvens af bandageskifte	Baseline	Dag 90	Baseline	Dag 90
	Birkebarkekstrakt (n=109)	Birkebarkekstrakt	Kontrolgel (n=114)	Kontrolgel
Dagligt	47 (43,1 %)	33 (32,0 %)	52 (45,6 %)	55 (50,9 %)
Hver 2. dag	45 (41,3 %)	45 (43,7 %)	39 (34,2 %)	29 (26,9 %)
Hver 3. dag	7 (6,4 %)	14 (13,6 %)	7 (6,1 %)	9 (8,3 %)



Frekvens af bandageskifte	Baseline	Dag 90	Baseline	Dag 90
	Birkebarkestrakt (n=109)	Birkebarkestrakt	Kontrolgel (n=114)	Kontrolgel
Hver 4. dag	4 (3,7 %)	4 (3,9 %)	4 (3,5 %)	6 (5,6 %)
To gange om ugen	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,9 %)	0 (0 %)
Tre gange om ugen	0 (0 %)	1 (1,0 %)	1 (0,9 %)	2 (1,9 %)
Andet (antages at være 4 gange om ugen)	6 (5,5 %)	6 (5,8 %)	10 (8,8 %)	7 (6,5 %)

Til at estimere omkostningen forbundet med skift af en bandage bruges DRG-2024: 08PR01, Anlæggelse af skinne, individuelt fremstillet bandage, der har en enhedsomkostning på 2.334 DKK.

Ansøger anvender et studie af Angelis fra 2022, til at estimere omkostninger til andre hospitalsaktiviteter end bandageskifte. Omkostningerne fra Angelis er konverteret fra Euro til Danske kroner baseret på de seneste seks måneders gennemsnitlige valutakurs.

Reduktionen i antal af bandager antager ansøger også, vil have indflydelse på andre hospitalsaktiviteter. Ansøger estimerer en relativ reduktion i antallet af bandageskifte mellem baseline og dag 90 på ca. 90 % ($0,631/0,700 \approx 90\%$) for birkebarkestrakt og på ca. 102 % ($0,730/0,713 \approx 102\%$) for kontrol-armen.

Medicinerådets vurdering af omkostninger til sårpleje

Ansøgers tilgang til at estimere omkostninger for andet ressourceforbrug på hospitalet end bandageskifte, vurderes ikke at afspejle behandling i Danmark tilstrækkeligt. Medicinerådet har opfordret ansøger til at estimere alle hospitalsomkostninger på baggrund af DRG-takster, men dette har ansøger afvist at gøre. Samtidig vurderes reduktion af sårstørrelse ikke at kunne direkte relateres til hospitalsomkostninger, da en stor del af de rutinemæssige besøg på hospitalet, vil være relevant uanset størrelse på sår. Medicinerådet vælger at ekskludere hospitalsomkostninger til andet end bandageskift, da ansøgers tilgang til estimering af omkostninger ikke lever op til Medicinerådets metoder, samt at det ikke er tilstrækkeligt underbygget, at omkostningerne er afhængig af sårstørrelse, så anvendelse af birkebarkestrakt vil medføre at omkostningerne reduceres.

Ansøger har valgt at anvende en DRG-takst til at estimere omkostningen ved skift af bandage. Omkostninger relateret til indkøb af bandage er ikke en hospitalsomkostning men i stedet en kommunalomkostning. Medicinerådet har derfor konsulteret behandlende fagpersoner, der også har indblik i hvilke omkostninger der er forbundet med bandageskifte i kommunalt regi. Her er blevet estimeret at bandageskifte for en gennemsnitlig patient, vil ligge på ca. 660.000 DKK over et år. Derfor vælger



Medicinrådet at ændre denne omkostning til 2.581 DKK (660.000 DKK/ (0,700*365,25) =2.581).

Medicinrådet vurderer på baggrund af erfaring fra klinisk praksis, at ca. 50 % af de voksne patienter, vil have behov for assistance fra en hjemmesygeplejerske i forbindelse med skift af bandage. Denne omkostning inkluderes i Medicinrådets hovedanalyse.

3.4.3 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til tidsforbrug ved sårpleje for patient og to pårørende (for patienter under 18 år).

Baseret på en amerikansk spørgeundersøgelse blandt 156 personer, der enten havde en EB diagnose eller var pårørende til en patient med en EB diagnose, estimerer ansøger en gennemsnitlig tid forbrugt på at skifte bandage på 1,8 timer. For patienter under 18 år antages der at være to pårørende ved hver skift af bandage.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger, men vurderer dog, at patienterne fra 10-årsalderen og til de er 18 år, kun vil have behov for assistance fra en pårørende i forbindelse med skift af bandage. Dette vurderes at have minimal indflydelse på analysens resultat og derfor anvender Medicinrådet samme antagelse som ansøger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 15.

Tabel 15. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvi sning
Behandlingsophør i år 2	8 %	30,2 %	Afsnit 3.2
Årlig reduktion af mortalitet som følge af sepsis, for birkebarkestrakt-gruppen	0,19% pr. år	0 % pr. år	3.2
Reduktion i BSAP	4,8 (gennemsnit af måned 12 og 24)	3,7 (lig måned 24)	3.3
Antal tuber birkebarkestrakt	Studiedata reduceret med 20 %	Studiedata	Afsnit 3.4.1



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Ressourceforbrug ved bandageskift	>18 år ingen assistance	> 18 år 50 % har behov for assistance fra sygeplejerske	Afsnit 3.4.2
Omkostninger ved bandageskift	Baseret på DRG-2024	Baseret på kommunale omkostninger + hjemmesygeplejerske	Afsnit 3.4.2
Hospitalsomkostninger til behandling udover bandageskift	Baseret på Angelis fra 2022, konverteret til DKK	Ekskluderet	3.4.2

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til at være 0,7 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 4,4 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 6,3 mio. DKK pr. vundet QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 16.

Tabel 16. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Birkebarkestrakt	SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Sårpleje (materialer + pårørende tid)	12.783.255	13.458.015	-674.760
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	18,1	18,1	0,0
Totale QALY	8,5	7,8	0,7

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: N/A
	Beregnet med SAIP: N/A
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 6.269.389 DKK/QALY
	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK/QALY

SoC - nuværende standardbehandling; QALY – kvalitetsjusteret leveår; ICER - *Incremental Cost Effectiveness Ratio*; AIP - Apotekernes indkøbspris; SAIP – sygehusapotekernes indkøbspris



3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekt af variation i forskellige parametre undersøges. Medicinrådet præsenterer resultaterne af en række deterministiske følsomhedsanalyser i Tabel 17.



Tabel 17. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER
Resultatet af hovedanalysen		0,7	■	■ DKK/QALY
Gennemsnitlig overlevelse i SoC-armen	Den gennemsnitlige overlevelse for patienter i behandling med SoC øges til 50 år	0,8	■	■ DKK/QALY
Behandlingsophør fra år 3	Der antages et behandlingsophør på 2 % om året fra år 3	0,8	■	■ DKK/QALY
	Der antages et behandlingsophør på 8 % om året fra år 3	0,5	■	■ DKK/QALY
Patientalder ved modelstart	Alderen i modellen sættes til at være den mediane alder fra EASE	0,7	■	■ DKK/QALY
Forbrug af tuber med birkebarkekstrakt	Antallet af tuber birkebarkekstrakt baseres på ansøgers basecase	0,7	■	■ DKK/QALY
Nytteforbedring pr. % BSAP-forbedring	Nytteforbedringen øges med 20 %	0,8	■	■ DKK/QALY
	Nytteforbedringen reduceres med 20 %	0,6	■	■ DKK/QALY

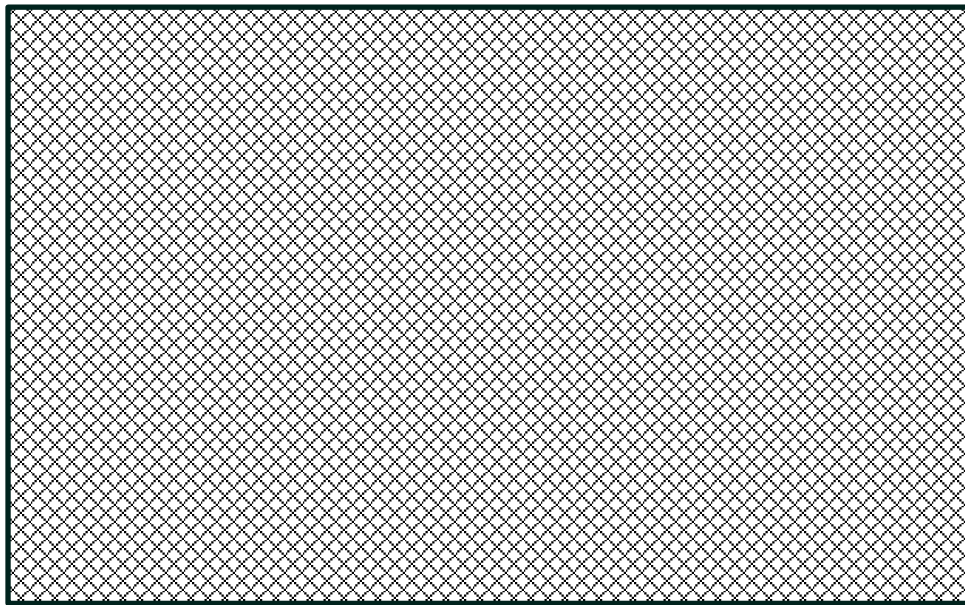


Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger, og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input, fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange, for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

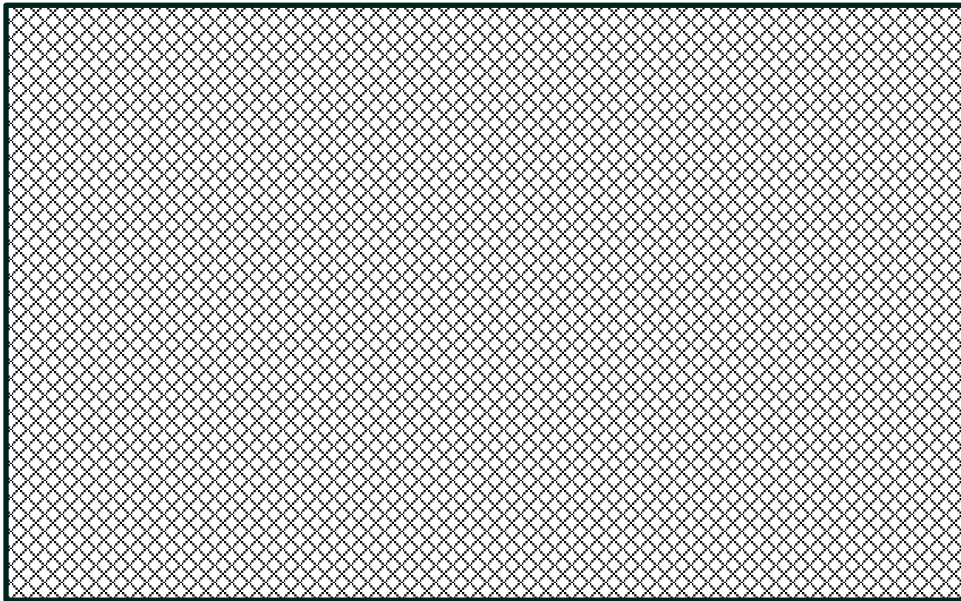
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre helbredsrelateret livskvalitet, andel der ophører med behandling og gennemsnitligt antal tuber birkebarkekstrakt der anvendes pr. måned.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 3. Figur 4 præsenterer sandsynligheden for at birkebarkekstrakt vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 3.



Figur 3. Probabilistisk følsomhedsanalyse vedr. birkebarkekstrakt

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder som sammenhæng mellem BSAP og livskvalitet eller sammenhæng mellem infektioner og udvikling af sepsis. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser. Der er dog mange større usikkerheder, der medfører at resultatet trods både PSA og deterministiske følsomhedsanalyser fortsat skal tolkes med forsigtighed.



Figur 4. Cost Effectiveness Acceptability Curve for birkebarkekstrakt

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 50 patienter, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med birkebarkekstrakt, samt to nye patienter hvert efterfølgende år.

Ansøger forventer et løbende markedsoptag, hvor ■ patienter forventes at modtage behandling med birkebarkekstrakt det første år efter en anbefaling.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet vurderer at ansøgers estimerede antal patienter pr. år, der vil være kandidater til behandling med birkebarkekstrakt til den pågældende indikation, er realistisk. Se Tabel 18. Medicinrådet forventer, at flere af de patienter der er kandidater til lægemidlet, vil blive tilbudt behandling med det, hvis det anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet vælger derfor at antage, at 100 % af patienterne vil blive tilbudt behandlingen fra første år, ved en anbefaling.



Tabel 18. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Birkebarkekstrakt	50	2	2	2	2
SoC	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Birkebarkekstrakt	0	0	0	0	0
SoC	50	2	2	2	2

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Markedsoptag på 100 %

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af birkebarkekstrakt vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 19.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca.9 mio. DKK i år 5.

Tabel 19. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Referencer

1. Kristensen MH, Schmidt SAJ, Kibsgaard L, Mogensen M, Sommerlund M, Koppelhus U. Validity of first-time diagnoses of congenital epidermolysis bullosa in the Danish National Patient Registry and the Danish Pathology Registry. CLEP. 2019;Volume 11:115–24.
2. Kern JS, Sprecher E, Fernandez MF, Schauer F, Bodemer C, Cunningham T, et al. Efficacy and safety of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa: results from the phase III randomized double-blind phase of the EASE study. British Journal of Dermatology. 2023;188(1):12–21.
3. Kern JS, Schwieger-Briel A, Löwe S, Sumeray M, Davis C, Martinez AE. Oleogel-S10 Phase 3 study “EASE” for epidermolysis bullosa: study design and rationale. Trials. 2019;20(1):350.
4. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, Ciasulli A, Buisson C, Hadj-Rabia S, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis. 2014;9(1):76.
5. Murrell DF, Bodemer C, Bruckner AL, Cunningham T, Davis C, Fernández MF, et al. Long-term safety and efficacy of Oleogel-S10 (birch bark extract) in epidermolysis bullosa: 24-month results from the phase III EASE study. British Journal of Dermatology. 2025;lja022.
6. Torres Pradilla M, Álvarez E, Novoa M, Lozano I, Trujillo M. Oleogel-S10 in Dystrophic Epidermolysis Bullosa: A Case Series Evaluating the Impact on Wound Burden Over Two Years. Adv Ther. 2024;41(2):867–77.
7. European Medicines Agency. Filsuvez : EPAR - Product Information [internet]. European Medicines Agency; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/filsuvez-epar-product-information_da.pdf
8. European Medicines Agency. Filsuvez : EPAR - Public Assessment Report [internet]. European Medicines Agency; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/filsuvez-epar-public-assessment-report_en.pdf
9. Chiesi. data on file. 2024.
10. Angelis A, Mellerio JE, Kanavos P. Understanding the socioeconomic costs of dystrophic epidermolysis bullosa in Europe: a costing and health-related quality of life study. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2022;17(1):346.
11. Soro L, Bartus C, Purcell S. Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. J Clin Aesthet Dermatol. 2015;8(5):41–6.
12. Maseda Pedrero R, Quintana Castanedo L, Pérez Conde I, Jiménez González M, Escámez Toledano MJ, de Lucas Laguna R. Epidermolysis Bullosa in Spain: Observational Study of a Cohort of Patients Treated in a National Referral Center. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2021;S0001-7310(21)00176-9.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende arvelige hudsygdomme (genodermatoser)	
Forperson	Indstillet af
Ulrikke Lei <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Dermatologisk Selskab (repræsenterer også Region Hovedstaden)
Medlemmer	Udpeget af
Annette Schuster (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Gabrielle Randskov Vinding <i>Speciallæge</i>	Region Sjælland
Constance Eline Grandjean Poulsen <i>Specialist</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	18. juni 2025	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk