



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Mikrobielle Collagenase aus *Clostridium histolyticum*

Vom 19. April 2012

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Verfahrensablauf	6
4. Beschluss	9
5. Anhang.....	16
5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	16
B. Bewertungsverfahren	20
1. Bewertungsgrundlagen.....	20
2. Bewertungsentscheidung.....	20
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
2.2 Nutzenbewertung.....	23
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	26
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	27
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	29
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	30
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	30
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	31
5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	31
5.2 Stellungnahme des Professors Dr. med. Hisham Fansa, MBA.....	64
5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen.....	68
5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	79
5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie.....	85
D. Anlagen	90
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	90

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	115
---	-----

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

- (1) zugelassene Anwendungsgebiete,
- (2) medizinischer Nutzen,
- (3) medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
- (4) Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
- (5) Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
- (6) Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das IQWiG mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Zum Wirkstoff Collagenase wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 1. November 2011 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Collagenase gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor

(Dossierbewertung A11-02, Seiten 86-92) wurde in der Nutzenbewertung von Collagenase nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA aufgrund der Kriterien der Verfahrensordnung festgelegt. Bei einer möglichen Auswahl zwischen operativen Behandlungsoptionen wurde das für den jeweiligen Schweregrad der Erkrankung angemessene Verfahren mit der geringsten Belastung der Patienten gewählt. Um eine objektiven Einteilung der Kontraktur zu ermöglichen, wurde die Einteilung des Schweregrades nach der Skala von Tubiana (Tubiana 1986) herangezogen.

Auf Grund der Formulierung der Fachinformation: „Xiapex ist indiziert zur Behandlung einer Dupuytren’schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang.“ ist eine Behandlung von Patienten ohne Kontraktur mit Collagenase möglich.

Bei Patienten mit tastbaren Knoten oder Strängen (Tubiana Stadium N) ohne Funktionseinschränkung der Finger besteht nur in Ausnahmefällen eine unmittelbare Behandlungsnotwendigkeit, so dass vom G-BA für diese Patientengruppe keine operative Behandlungsoption als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde.

Die Auswahl der perkutanen Nadelfasziotomie (PNF) für die Dupuytren’sche Kontraktur, Stadien N/I, I und II nach Tubiana (Kontraktur $\leq 90^\circ$) beruht u.a. darauf, dass in verschiedenen europäischen Leitlinien und Veröffentlichungen (Van Rijssen 2011, NICE 2003, Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie Leitlinien Dupuytren’sche Kontraktur 2012, BSSH 2012) angeführt wird, dass die PNF bis zum Tubiana-Stadium II vergleichbar effektiv ist wie die deutlich invasivere partielle Fasziotomie (PF).

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Collagenase wie folgt bewertet:

a) Dupuytren’sche Kontraktur, Stadium N nach Tubiana (tastbare Knoten oder Stränge, keine Kontraktur)

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

b) Dupuytren’sche Kontraktur, Stadien N/I, I und II nach Tubiana (Kontraktur $\leq 90^\circ$)

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

c) Dupuytren’sche Kontraktur, Stadien III und IV nach Tubiana (Kontraktur $> 90^\circ$)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt..

Insbesondere sind die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten indirekten Vergleiche aufgrund des Fehlens eines Brückenkomparators nicht zum Beleg eines Nutzens geeignet gewesen.

d) Dupuytren’sche Kontraktur, Stadien III und IV nach Tubiana (Kontraktur $> 90^\circ$) mit Kontraindikationen für partielle Fasziotomie

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

Da kaum valide Daten zur Rezidivrate der Verfahren zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur vorliegen, wird die Planung, Durchführung und Auswertung von Studien zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Erkrankung nach operativer bzw. medikamentöser Behandlung vom G-BA ausdrücklich befürwortet.

Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Zahlen der Patienten die für eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel infrage kommen bzw. einen Zusatznutzen haben, können aus den Zahlen der jährlichen stationären und ambulanten Eingriffe mit dem relevanten OPS-Code 5-842 (Operationen an Faszien der Hohlhand und der Finger) ermittelt werden, da das Anwendungsgebiet von Collagenase alle Schweregrade der Erkrankung umfasst und somit prinzipiell auch bisher stationär therapierte Patienten ambulant mit Collagenase behandelt werden könnten.

Die Schätzung des GKV-Spitzenverbandes über die GKV-Versicherten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur (ICD-10 M72.0), die einer Operationen an Faszien der Hohlhand und der Finger (OPS 5-842.*) unterzogen werden, beläuft sich jährlich auf ca. 35.000 Patienten, von denen 64 Prozent ambulant behandelt werden. Das Verhältnis stationär zu ambulant beträgt 1:1,8. Die Schätzung beruht auf den nach GKV standardisierten Daten auf der Bundesebene einer Kassenart aus dem Jahr 2010.

Die genannte Zahl ist als Untergrenze der Zahl der Patienten, die für eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel infrage kommen, zu verstehen, da bei einer minimalinvasiven Behandlung eine höhere Patientenzahl zu erwarten ist.

Therapiekosten

Die Angaben zur Dauer der stationären partiellen Fasziektomie wurden dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entnommen, sie basieren auf Abrechnungsdaten von Krankenhäusern aus dem Jahr 2009.

Die Kosten der chirurgischen Verfahren wurden aufgrund der ärztlichen Gebührenordnungspositionen (GOP) für den bundeseinheitlichen Punktwert von 0,035048 € ermittelt.

1. PNF: Perkutane Fasziotomie der Hohlhand und der Finger mit dem OPS Kode 5-842.1

Operative Leistung – Kategorie C1:	GOP 31121 - 2695 Punkte
Postoperative Überwachung durch den Operateur	GOP 31502 – 730 Punkte
Postoperativer Behandlungskomplex (Operateur):	GOP 31615 – 295 Punkte
Anästhesie:	GOP 31821 – 2740 Punkte
OP - Vorbereitung Hausarzt	
(40 bis 59 Jahre alter Patient):	GOP 31012 – 1060 Punkte
Präoperative Untersuchung:	GOP 05310 – 505 Punkte
Summe:	8025 Punkte x 0,035048 = 281,26 Euro

2. PF: Operation an Faszien der Hohlhand und der Finger, Fasziektomie partiell, Hohlhand isoliert mit dem OPS Kode 5-842.2

Operative Leistung – Kategorie C2:	GOP 31122 - 4360 Punkte
Postoperative Überwachung durch den Operateur:	GOP 31503 – 1450 Punkte
Postoperativer Behandlungskomplex (Operateur):	GOP 31615 – 295 Punkte
Anästhesie:	GOP 31822 – 3555 Punkte
OP - Vorbereitung Hausarzt (40 bis 59 Jahre alter Patient):	GOP 31012 – 1060 Punkte
Präoperative Untersuchung:	GOP 05310 – 505 Punkte

Summe: 11225 Punkte x 0,035048 = 393,41 Euro

3. **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer beantragte mit einem am 4. Februar 2011 in der Geschäftsstelle eingegangenen Schreiben eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zum Wirkstoff Collagenase. Die in der Beratungsanforderung zur Nachreichung angekündigten Unterlagen gingen am 16. Februar 2011 in der Geschäftsstelle ein.

Der Unterausschuss Arzneimittel legte in seiner Sitzung am 8. März 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

Das Beratungsgespräch fand am 11. April 2011 statt.

Am 1. Mai 2011 wurde der Wirkstoff Collagenase in die große deutsche Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) aufgenommen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2011 ein Dossier eingereicht. Dieses wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Absatz 1 AM-NutzenV auf Inhalt und Vollständigkeit geprüft. Für diese Prüfung hat der G-BA mit Beschluss vom 17. Februar 2011 das IQWiG mit einer Mitberatung beauftragt. Die Beratung zu Inhalt und Vollständigkeit des am 29. April 2011 eingereichten Dossiers fand am 20. Juli 2011 statt.

Am 11. Oktober 2011 hat der pharmazeutische Unternehmer ein überarbeitetes Dossier beim G-BA eingereicht, zu dem nach § 11 5. Kapitel VerFO des G-BA eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit durchgeführt wurde. Das abschließend überarbeitete Dossier wurde am 1. November 2011 eingereicht.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 1. August 2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 1 bis 3 AM-NutzenV und 5. Kap. § 18 VerFO beauftragt, soweit der G-BA nicht etwas anderes beschließt. Mit Schreiben vom 3. Mai 2011 wurde dem IQWiG das Dossier zu Collagenase zur Erstellung einer Nutzenbewertung übermittelt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Februar 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet mit Frist zur Abgabe von Stellungnahmen bis zum 22. Februar 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 6. März 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung der AG § 35a am 27. März 2012 sowie in der Sitzung des Unterausschusses am 3. April 2012 abschließend beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. April 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	3. März 2011	Ermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
UA Arzneimittel	8. März 2011	Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
UA Arzneimittel	17. November 2011	Formale Vorprüfung des Dossiers
UA Arzneimittel	28. Februar 2012	Information über Stellungnahmen
UA Arzneimittel	6. März 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	27. März 2012	Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung
UA Arzneimittel	3. April 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	19. April 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. April 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gem. § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum

Vom 19. April 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. April 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 29. März 2012 (BAnz. AT 04.05.2012 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum (Collagenase) wie folgt ergänzt:

Mikrobielle Collagenase aus *Clostridium histolyticum*

Beschluss vom: 19. April 2012

In Kraft getreten am: 19. April 2012

BAnz AT 16.05.2012 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Xiapex[®] ist indiziert zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadium N nach Tubiana (tastbare Knoten oder Stränge, keine Kontraktur)

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Keine Therapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (für Stadium N keine Therapie):

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

- b) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien N/I, I und II nach Tubiana (Kontraktur $\leq 90^\circ$)

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Perkutane Nadelfasziotomie (PNF)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (für Stadien N/I, I und II perkutane Nadelfasziotomie):

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

- c) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien III und IV nach Tubiana (Kontraktur $> 90^\circ$)

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Partielle Fasziektomie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (für Stadien III und IV partielle Fasziektomie):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien III und IV nach Tubiana (Kontraktur $> 90^\circ$) mit Kontraindikationen für partielle Fasziektomie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Perkutane Nadelfasziotomie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (für Stadien III und IV mit Kontraindikationen gegen partielle Fasziektomie: Perkutane Nadelfasziotomie):

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: mindestens 35.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Anwendungen von Collagenase sind nach der Fachinformation auf maximal 3 Injektionen pro Strang und insgesamt 8 (Behandlung nicht auf einen Strang beschränkt) pro Jahr begrenzt.

Bei Patienten mit tastbaren Knoten oder Strängen (Tubiana Stadium N) ohne Funktionseinschränkung der Finger besteht nur in Ausnahmefällen eine unmittelbare Behandlungsnotwendigkeit.

4. Therapiekosten

- a) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadium N nach Tubiana (tastbare Knoten oder Stränge, keine Kontraktur) gegenüber keiner Therapie

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Strang	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Strang
Collagenase	Fachärztliche Injektion mit Nachbehandlung am Folgetag	1 bis 3 ¹	2	2 bis 6

¹ Die Grundlage der Kostenberechnungen ist die Therapie pro Strang, für mehrere betroffene Stränge sind nach Fachinformation bis zu 8 Behandlungen im Jahr möglich

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Strang (mg)
Collagenase (untere und obere Grenze)	0,9 mg	0,9 mg	0,9 mg 2,7 mg

Kosten:

Kosten der Therapien:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Collagenase	1.122,92 €	980,09 € (2,05 € ¹ ; 140,78 € ²)

¹ Rabatt nach § 130 SGB V

² Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer Taxe 15. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient pro Strang
Collagenase (obere Grenze, 3 Beh.)	2.940,27 €
Collagenase (untere Grenze, 1 Beh.)	980,09 €

- b) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien N/I, I und II nach Tubiana (Kontraktur $\leq 90^\circ$) vs. perkutaner Nadelfasziotomie (PNF) und
- d) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien III und IV nach Tubiana (Kontraktur $> 90^\circ$) mit Kontraindikation gegen partielle Fasziektomie vs. perkutaner Nadelfasziotomie (PNF)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Strang	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Strang
Collagenase	Fachärztliche Injektion pro Strang mit Nachbehandlung am Folgetag	1 bis 3	2	2 bis 6
PNF	Fachärztliche Durchführung	1	1	1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Strang (mg)
Collagenase (untere und obere Grenze)	0,9 mg	0,9 mg	0,9 mg 2,7 mg
PNF	-	-	-

Kosten:

Kosten der Therapien:

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Collagenase	1.122,92 € (Apothekenabgabepreis)	980,09 € (2,05 € ¹ ; 140,78 € ²)
PNF mit Anästhesie	281,26 € ³ (8025 Punkte ⁴)	-

¹ Rabatt nach § 130 SGB V

² Rabatt nach § 130a SGB V

³ Bundeseinheitlicher Punktwert 0,035048 Euro

⁴ nach Gebührenordnungspositionen (GOP) (Einzelpositionen werden in den Tragenden Gründen dargestellt)
Stand Lauer Taxe 15. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient pro Strang
Collagenase (obere Grenze, 3 Beh.)	2.940,27 €
Collagenase (untere Grenze, 1 Beh.)	980,09 €
PNF (pro Eingriff) Operation mit Anästhesie	281,26 €

c) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien III und IV nach Tubiana (Kontraktur > 90°) vs. partieller Fasziektomie (PF)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Strang	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Collagenase	Fachärztliche Injektion pro Strang mit Nachbehandlung am Folgetag	1 bis 3	2	2 bis 6
PF (pro Eingriff)	Stationäre Therapie	1	3,65 ¹	3,65 ¹
PF (pro Eingriff)	Ambulante Therapie	1	1	1

¹ Angaben aus Dossier

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch (mg)
Collagenase (untere und obere Grenze)	0,9 mg	0,9 mg	0,9 mg 2,7 mg
PF (ambulant und stationär)	-	-	-

Kosten:

Kosten der Therapien:

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Collagenase	1.122,92 € (Apothekenabgabepreis)	980,09 € (2,05 € ¹ ; 140,78 € ²)
PF stationär (pro Eingriff)	3.100 € ³	-
PF ambulant (pro Eingriff)	393,41 € ⁴ (1.1225 Punkte ⁵)	-

¹ Rabatt nach § 130 SGB V

² Rabatt nach § 130a SGB V

³ Angaben nach IQWiG Nutzenbewertung

⁴ Bundeseinheitlicher Punktwert 0,035048 Euro

⁵ nach Gebührenordnungspositionen (GOP) (Einzelpositionen werden in den Tragenden Gründen dargestellt)
Stand Lauer Taxe 15. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient pro Strang
Collagenase (obere Grenze, 3 Beh.)	2.940,27 €
Collagenase (untere Grenze, 1 Beh.)	980,09 €
PF stationär (pro Eingriff) ¹	3.100,00 €
PF ambulant (pro Eingriff) ²	393,41 €

¹Angaben nach IQWiG Nutzenbewertung

²nach Gebührenordnungspositionen (GOP) (Einzelpositionen werden in den Tragenden Gründen dargestellt)

- II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. April 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. April 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum

Vom 19. April 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. April 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 28. März 2012 (BAnz AT 04.05.2012 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum (Collagenase) wie folgt ergänzt:

Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Xiapex® ist indiziert zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadium N nach Tubiana (tastbare Knoten oder Stränge, keine Kontraktur)

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Keine Therapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (für Stadium N keine Therapie):

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

b) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien N/I, I und II nach Tubiana (Kontraktur $\leq 90^\circ$)

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Perkutane Nadelfasziotomie (PNF)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (für Stadien N/I, I und II perkutane Nadelfasziotomie):

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

c) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien III und IV nach Tubiana (Kontraktur $> 90^\circ$)

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Partielle Fasziektomie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (für Stadien III und IV partielle Fasziektomie):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien III und IV nach Tubiana (Kontraktur $> 90^\circ$) mit Kontraindikationen für partielle Fasziektomie

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Perkutane Nadelfasziotomie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (für Stadien III und IV mit Kontraindikationen gegen partielle Fasziektomie: Perkutane Nadelfasziotomie):

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: mindestens 35 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Anwendungen von Collagenase sind nach der Fachinformation auf maximal 3 Injektionen pro Strang und insgesamt 8 (Behandlung nicht auf einen Strang beschränkt) pro Jahr begrenzt.

Bei Patienten mit tastbaren Knoten oder Strängen (Tubiana Stadium N) ohne Funktionseinschränkung der Finger besteht nur in Ausnahmefällen eine unmittelbare Behandlungsnotwendigkeit.

4. Therapiekosten

- a) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadium N nach Tubiana (tastbare Knoten oder Stränge, keine Kontraktur) gegenüber keiner Therapie

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Strang	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Strang
Collagenase	Fachärztliche Injektion mit Nachbehandlung am Folgetag	1 bis 3 ¹	2	2 bis 6

¹ Die Grundlage der Kostenberechnungen ist die Therapie pro Strang, für mehrere betroffene Stränge sind nach Fachinformation bis zu 8 Behandlungen im Jahr möglich

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Strang (mg)
Collagenase (untere und obere Grenze)	0,9 mg	0,9 mg	0,9 mg 2,7 mg

Kosten:

Kosten der Therapien:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Collagenase	1 122,92 €	980,09 € (2,05 € ¹ ; 140,78 € ²)

¹ Rabatt nach § 130 SGB V

² Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer Taxe 15. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient pro Strang
Collagenase (obere Grenze, 3 Beh.)	2 940,27 €
Collagenase (untere Grenze, 1 Beh.)	980,09 €

- b) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien N/I, I und II nach Tubiana (Kontraktur ≤ 90°) vs. perkutaner Nadelfasziotomie (PNF) und

- d) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien III und IV nach Tubiana (Kontraktur > 90°) mit Kontraindikation gegen partielle Fasziotomie vs. perkutaner Nadelfasziotomie (PNF)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Strang	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Strang
Collagenase	Fachärztliche Injektion pro Strang mit Nachbehandlung am Folgetag	1 bis 3	2	2 bis 6
PNF	Fachärztliche Durchführung	1	1	1



Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Strang (mg)
Collagenase (untere und obere Grenze)	0,9 mg	0,9 mg	0,9 mg 2,7 mg
PNF	-	-	-

Kosten:

Kosten der Therapien:

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Collagenase	1 122,92 € (Apothekenabgabepreis)	980,09 € (2,05 € ¹ ; 140,78 € ²)
PNF mit Anästhesie	281,26 € ³ (8 025 Punkte ⁴)	-

¹ Rabatt nach § 130 SGB V² Rabatt nach § 130a SGB V³ Bundeseinheitlicher Punktwert 0,035048 Euro⁴ nach Gebührenordnungspositionen (GOP) (Einzelpositionen werden in den Tragenden Gründen dargestellt)

Stand Lauer Taxe 15. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient pro Strang
Collagenase (obere Grenze, 3 Beh.)	2 940,27 €
Collagenase (untere Grenze, 1 Beh.)	980,09 €
PNF (pro Eingriff) Operation mit Anästhesie	281,26 €

c) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien III und IV nach Tubiana (Kontraktur > 90°) vs. partieller Fasziektomie (PF)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Strang	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Collagenase	Fachärztliche Injektion pro Strang mit Nachbehandlung am Folgetag	1 bis 3	2	2 bis 6
PF (pro Eingriff)	Stationäre Therapie	1	3,65 ¹	3,65 ¹
PF (pro Eingriff)	Ambulante Therapie	1	1	1

¹ Angaben aus Dossier

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch (mg)
Collagenase (untere und obere Grenze)	0,9 mg	0,9 mg	0,9 mg 2,7 mg
PF (ambulante und stationär)	-	-	-



Kosten:

Kosten der Therapien:

Bezeichnung der Therapie	Kosten	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Collagenase	1 122,92 € (Apothekenabgabepreis)	980,09 € (2,05 € ¹ ; 140,78 € ²)
PF stationär (pro Eingriff)	3 100 € ³	–
PF ambulant (pro Eingriff)	393,41 € ⁴ (11 225 Punkte ⁵)	–

¹ Rabatt nach § 130 SGB V² Rabatt nach § 130a SGB V³ Angaben nach IQWiG Nutzenbewertung⁴ Bundeseinheitlicher Punktwert 0,035048 Euro⁵ nach Gebührenordnungspositionen (GOP) (Einzelpositionen werden in den Tragenden Gründen dargestellt)

Stand Lauer Taxe 15. März 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient pro Strang
Collagenase (obere Grenze, 3 Beh.)	2 940,27 €
Collagenase (untere Grenze, 1 Beh.)	980,09 €
PF stationär (pro Eingriff) ¹	3 100,00 €
PF ambulant (pro Eingriff) ²	393,41 €

¹ Angaben nach IQWiG Nutzenbewertung² nach Gebührenordnungspositionen (GOP) (Einzelpositionen werden in den Tragenden Gründen dargestellt)

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. April 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. April 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB VDer Vorsitzende
Hess

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 01. November 2012 ein Dossier zum Wirkstoff Mikrobielle Collagenase aus *Clostridium histolyticum* (im folgenden Collagenase) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Februar 2012 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassene Anwendungsgebiete von Collagenase (Xiaoex[®]) gemäß Fachinformation:

„Xiapex ist indiziert zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang.“

Weitere für die Behandlung des Anwendungsgebietes zugelassene Wirkstoffe (gegebenenfalls nur für Teilgebiete):

Keine weiteren fürs Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoff.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich um unterschiedliche Krankheitsentitäten und abgrenzbare Patientengruppen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

a) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadium N nach Tubiana (tastbare Knoten oder Stränge, keine Kontraktur)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

keine Therapie

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- (1) Es gibt keine zugelassene Arzneimittel für das Anwendungsgebiet
- (2) Aufgrund des Fehlens von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden nicht medikamentöse Behandlungsoptionen geprüft.
- (3) Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen nicht vor.
- (4) Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Literaturrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Bei einer möglichen Auswahl zwischen operativen Behandlungsoptionen wurde das für den jeweiligen Schweregrad der Erkrankung angemessene Verfahren mit der geringsten Belastung der Patienten gewählt. Um eine objektive Einteilung der Kontraktur zu ermöglichen, wurde die Einteilung des Schweregrades nach der Skala von Tubiana (Tubiana 1986) herangezogen. Auf Grund der Formulierung der Fachinformation: „Xiapex ist indiziert zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang.“ ist eine Behandlung von Patienten ohne Kontraktur mit Collagenase möglich. Bei Patienten mit tastbaren Knoten oder Strängen (Tubiana Stadium N) ohne Funktionseinschränkung der Finger besteht nur in Ausnahmefällen eine unmittelbare Behandlungsnotwendigkeit, so dass vom G-BA für diese Patientengruppe keine operative Behandlungsoption als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde.
- (5) Mehrere Alternativen bestehen nicht.

- b) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien N/I, I und II nach Tubiana (Kontraktur $\leq 90^\circ$)
und d) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien III und IV nach Tubiana (Kontraktur $> 90^\circ$) mit Kontraindikation gegen partielle Fasziektomie**

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Perkutane Nadelfasziotomie

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- (1) Es gibt keine zugelassene Arzneimittel für das Anwendungsgebiet
- (2) Aufgrund des Fehlens von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden nicht medikamentöse Behandlungsoptionen geprüft.
- (3) Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen nicht vor.
- (4) Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Literaturrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Bei einer möglichen Auswahl zwischen operativen Behandlungsoptionen wurde das für den jeweiligen Schweregrad der Erkrankung angemessene Verfahren mit der geringsten Belastung der Patienten gewählt. Um eine objektive Einteilung der Kontraktur zu ermöglichen, wurde die Einteilung des Schweregrades nach der Skala von Tubiana (Tubiana 1986) herangezogen. Die Auswahl der perkutanen Nadelfasziotomie (PNF) für die Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien N/I, I und II nach Tubiana (Kontraktur $\leq 90^\circ$) beruht u.a. darauf, dass in verschiedenen europäischen Leitlinien und Veröffentlichungen (Van Rijssen 2011, NICE 2003, Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie Leitlinien Dupuytren'sche Kontraktur 2012, BSSH 2012) angeführt wird, dass die PNF bis zum Tubiana-Stadium II vergleichbar effektiv ist wie die deutlich invasivere partielle Fasziektomie (PF).
- (5) Mehrere Alternativen bestehen nicht.

- c) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien III und IV nach Tubiana (Kontraktur $> 90^\circ$)**

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Partielle Fasziektomie

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- (1) Es gibt keine zugelassene Arzneimittel für das Anwendungsgebiet
- (2) Aufgrund des Fehlens von Arzneimitteln als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden nicht medikamentöse Behandlungsoptionen geprüft.
- (3) Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen nicht vor.

(4) Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Literaturrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet.

(5) Mehrere Alternativen bestehen nicht.

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

a) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadium N nach Tubiana (tastbare Knoten oder Stränge, keine Kontraktur):

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Keine Therapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (für Stadium N keine Therapie):

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

b) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien N/I, I und II nach Tubiana (Kontraktur $\leq 90^\circ$):

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Perkutane Nadelfasziotomie (PNF)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (für Stadien N/I, I und II perkutane Nadelfasziotomie):

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

c) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien III und IV nach Tubiana (Kontraktur $> 90^\circ$):

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Partielle Fasziektomie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (für Stadien III und IV partielle Fasziektomie):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien III und IV nach Tubiana (Kontraktur > 90°) mit Kontraindikationen für partielle Fasziektomie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Perkutane Nadelfasziotomie (PNF)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (für Stadien III und IV mit Kontraindikationen gegen partielle Fasziektomie: Perkutane Nadelfasziotomie):

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

1) Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation: mindestens 35.000 Patienten

2) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Anwendungen von Collagenase sind nach der Fachinformation auf max. 3 Injektionen pro Strang und insgesamt 8 (Behandlung nicht auf einen Strang beschränkt) pro Jahr begrenzt.

Bei Patienten mit tastbaren Knoten oder Strängen (Tubiana Stadium N) ohne Funktionseinschränkung der Finger besteht nur in Ausnahmefällen eine unmittelbare Behandlungsnotwendigkeit.

3) Therapiekosten

(Stand Lauer-Taxe 15. März 2012)

Die Angaben zur Dauer der stationären partiellen Fasziektomie wurden dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers entnommen, sie basieren auf Abrechnungsdaten von Krankenhäusern aus dem Jahr 2009.

Die Kosten der chirurgischen Verfahren wurden aufgrund der ärztlichen Gebührenordnungspositionen (GOP) für den bundeseinheitlichen Punktwert von 0,035048 € ermittelt.

1. PNF: Perkutane Fasziotomie der Hohlhand und der Finger mit dem OPS Kode 5-842.1

Operative Leistung – Kategorie C1:	GOP 31121 - 2695 Punkte
Postoperative Überwachung durch den Operateur	GOP 31502 – 730 Punkte
Postoperativer Behandlungskomplex (Operateur):	GOP 31615 – 295 Punkte
Anästhesie:	GOP 31821 – 2740 Punkte
OP - Vorbereitung Hausarzt (40 bis 59 Jahre alter Patient):	GOP 31012 – 1060 Punkte

Präoperative Untersuchung: GOP 05310 – 505 Punkte

Summe: 8025 Punkte x 0,035048 = 281,26 Euro

2. PF: Operation an Faszien der Hohlhand und der Finger, Fasziektomie partiell, Hohlhand isoliert mit dem OPS Kode 5-842.2

Operative Leistung – Kategorie C2: GOP 31122 - 4360 Punkte

Postoperative Überwachung durch den Operateur: GOP 31503 – 1450 Punkte

Postoperativer Behandlungskomplex (Operateur): GOP 31615 – 295 Punkte

Anästhesie: GOP 31822 – 3555 Punkte

OP - Vorbereitung Hausarzt

(40 bis 59 Jahre alter Patient): GOP 31012 – 1060 Punkte

Präoperative Untersuchung: GOP 05310 – 505 Punkte

Summe: 11225 Punkte x 0,035048 = 393,41 Euro

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Wirkstoff: Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum - Gemeinsamer Bundesausschuss

English | FAQ | Glossar | Sitemap | Kontakt | Impressum | Datenschutz

Institution
Struktur, Themen, Service, Presse ...

Informationsarchiv
Beschlüsse, Richtlinien ...

Suche:

[Informationsarchiv](#) / Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V)

Beratungsthemen | Beschlüsse | Richtlinien | Abschlussberichte | **Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V)** | Aufträge/Expertisen

Informationsarchiv | Frühe Nutzenbewertung (§ 35a SGB V)

Wirkstoff: Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum
- **Handelsname:** Xiapex®
- **Therapeutisches Gebiet:** Dupuytren'sche Kontraktur
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2011
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.02.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.02.2012
- **Beschlussfassung:** Mitte April 2012

Bemerkungen

unterliegt der Übergangsfrist nach § 10 AM-NutzenV

[Dossier](#) | [Nutzenbewertung](#) | **Stellungnahme-Verfahren** | [Beschlüsse](#)

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.02.2012
- Mündliche Anhörung: 14.03.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten:
Stellungnahme - Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum - 2011-05-01-D-006

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.02.2012** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum - 2011-05-01-D-006*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und

[http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/11/#stellungnahme-verfahren\[01.02.2012 15:34:44\]](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/11/#stellungnahme-verfahren[01.02.2012 15:34:44])

Wirkstoff: Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum - Gemeinsamer Bundesausschuss

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

 [Anlage III Word \(49.5 kB\)](#)

anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 14.03.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 07.03.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte April 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

 [Inhalte drucken](#) Stand: 01.02.12 [Letzte Änderungen](#)  [als RSS-Feed](#)

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/11/#stellungnahme-verfahren>[01.02.2012 15:34:44]

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung am 06.03.2012 um 10:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum**

Stand: 28.02.2012

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - insbes. Auswahl nach dem Schweregrad
 - Evidenz für nicht medikamentöse zweckmäßige Vergleichstherapie
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Klinik für Plastische, Wiederherstellungs- und Ästhetische Chirurgie, Handchirurgie, Bielefeld, Professor Fansa	15.02.2012
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)	22.02.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	22.02.2012
Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie (DGH), Unfallklinikum Berlin	22.02.2012
Pfizer Pharma GmbH	22.02.2012

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name	Anmeldung
Pfizer Deutschland GmbH	Herr Dr. Biedermann Herr Leverkus Herr Dr. Reimann Frau Dr. Stürzbecher	28.02.2012
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)	Frau Dr. Baur	22.02.2012
Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie (DGH)	Frau Dr. Böttcher	20.02.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Frau Dabisch	16.02.2012
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)	Herr Dr. Dintsios	16.02.2012

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	22.02.2012
Stellungnahme zu	Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum / Xiapex®
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Specialty UK Limited

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Vergleich zu nicht-medikamentösen Verfahren</i></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat sich bei der Dossierbewertung der Mikrobiellen Collagenase (Xiapex®) zum ersten Mal mit dem Vergleich einer Arzneimitteltherapie mit nicht-medikamentösen Verfahren befasst. Es ist entsprechend seiner Methoden und der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vorgegangen. Dabei ist es auf spezielle Fragestellungen hinsichtlich methodischer Vorgehensweise und Datenqualität gestoßen, die sich aus einem derartigen Vergleich ergeben.</p> <p>Weder die Verfahrensordnung, noch das Methodenpapier des IQWiG befassen sich mit der besonderen Problematik des Vergleichs von Arzneimitteln mit nicht-medikamentösen Verfahren. Das IQWiG hat daher die Methoden der Arzneimittelbewertung analog auf den Vergleich des Arzneimittels Xiapex® mit den nicht-medikamentösen Verfahren angewendet.</p> <p>Die Evidenz bei nicht-medikamentösen Verfahren kann in vielen Fällen als mangelhaft bezeichnet werden, zumindest erfüllen Studien bei operativen Verfahren häufig nicht die hohen Anforderungen kontrollierter randomisierter klinischer Studien (RCT) oder besitzen eine geringere Aussagekraft. Entsprechend stellt das IQWiG für den Bereich der Chirurgie den Mangel an aussagekräftigen randomisierten Studien fest (IQWiG, 2011). In den Abschlussberichten N04-01 (Behandlung der benignen Prostatahyperplasie) und N09-01 (Behandlung des benignen Prostatasyndroms) des IQWiG wird selbst bei einer großen Anzahl</p>	<p>Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2012 auf den Internetseiten des G-BA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Collagenase gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86-92) wurde in der Nutzenbewertung von Collagenase nicht abgestellt.</p> <p>Da kaum valide Daten zur Rezidivrate der Verfahren zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur vorliegen, wird die Planung, Durchführung und Auswertung von Studien zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Erkrankung nach operativer bzw. medikamentöser Behandlung vom G-BA ausdrücklich befürwortet.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>randomisierter kontrollierter Studien (RCT) die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund methodischer Schwächen der Studien als zum Teil „stark eingeschränkt“ bewertet. Die Qualität der Studien bzw. der Publikationen war „meist mangelhaft“. Etwa 90% der einbezogenen Studien wiesen „relevante Qualitätsmängel“ auf (IQWiG, 2008, IQWiG, 2009).</p> <p>Eine vergleichbare Situation haben auch wir bei unseren Recherchen zur nicht-medikamentösen Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur vorgefunden. Da die Bewertung chirurgischer Interventionen nicht immer definierten Regularien oder Standards folgt (Crean und Maguire, 2009, IQWiG, 2011) und die Qualität der verfügbaren Veröffentlichungen oft nur gering ist (IQWiG, 2011, Wentz et al., 2003), ist das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie auf Endpunktebene oftmals hoch. Erschwerend kommt hinzu, dass zur operativen Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur eine Vielzahl variierender Operationsverfahren angewendet werden, deren einziges gemeinsames Merkmal die operative Entfernung von Kontrakturen verursachenden Collagensträngen und eines Teils der makroskopisch unauffälligen Aponeurose ist (Brenner und Rayan, 2003, Crean und Maguire, 2009, Kopp und Horch, 2003). Zudem sind viele Behandlungsansätze historisch gesehen verhältnismäßig alt und haben sich in der ärztlichen Praxis etabliert, noch bevor die Methodik der RCT als Goldstandard der klinischen Prüfung einer medizinischen Intervention entwickelt wurde. Während etwa 20 RCT den patientenrelevanten Nutzen der Verfahren untersuchen, konnten nur drei als für die vorliegende Fragestellung als relevant erachtet werden. Es ist daher fraglich, ob diese Studien den in der Verfahrensordnung des G-BA geforderten Standards der evidenzbasierten Medizin (ebm) entsprechen. Unserer Kenntnis nach wurde auch der Nutzen der perkutanen Nadelfasziotomie (PNF) nicht auf der</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grundlage der Standards der evidenz-basierten Medizin überprüft. Dies wurde uns mit Schreiben vom 15.02.2012 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) nach entsprechender Anfrage bestätigt (KBV, 2012).</p> <p>Wir sind daher der Auffassung, dass die besonderen Bedingungen, unter denen ein Vergleich eines Arzneimittels mit nicht-medikamentösen Verfahren unterliegt bei der Entscheidung über den Zusatznutzen von Xiapex® angemessen Berücksichtigung finden <u>müssen</u>.</p>	
<p><i>Verfügbare Evidenz zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung</i></p> <p>§ 5 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA beschreibt die Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens durch den pharmazeutischen Unternehmer wie folgt:</p> <p>„(2) [...] ²Der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung erfolgt aufgrund der Fachinformationen und durch Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenz-basierten Medizin. ³Vorrangig sind klinische Studien, insbesondere direkte Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln dieser Festbetragsgruppe mit patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, zu berücksichtigen [...].</p> <p>(3) ¹Für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die die Voraussetzungen nach Absatz 2 nicht erfüllen, erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten [...].</p> <p>(5) [...] ²Vorrangig sind für den Nachweis des Zusatznutzens</p>	<p>Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzen-bewertung wurde am 1. Februar 2012 auf den Internetseiten des G-BA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Collagenase gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86-92) wurde in der Nutzenbewertung von Collagenase nicht abgestellt.</p> <p>Da kaum valide Daten zur Rezidivrate der Verfahren zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur vorliegen, wird die Planung,</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards und der evidenz-basierten Medizin entspricht und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß § 6 durchgeführt wurden. ³Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor oder lassen diese keine Aussagen über den Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien, vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte Studien, für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich gegenüber dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen und somit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen [...].“</p> <p>In Deutschland und auch weltweit gibt es neben Xiapex® keine zugelassene medikamentöse Therapie mit nachgewiesener Wirksamkeit zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Xiapex® wurde daher in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden ausschließlich im Vergleich zu Placebo untersucht (BfArM, 2009). Im Rahmen des Zulassungsverfahrens stellte der Rapporteur (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) fest, dass ein Vergleich der Ergebnisse der Xiapex-Studien mit denen des derzeitigen Behandlungsstandards der Dupuytren'schen Kontraktur, der Operation, wichtig sei. Gleichzeitig wurde eine Vergleichsstudie gegen die Operation jedoch als nicht durchführbar erachtet (BfArM, 2009). Stattdessen forderte der Rapporteur (BfArM) einen umfassenden Review der Literatur zur Operation der Dupuytren'schen Kontraktur.</p> <p>Auf der Grundlage der vorgelegten placebokontrollierten Studien zu</p>	<p>Durchführung und Auswertung von Studien zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Erkrankung nach operativer bzw. medikamentöser Behandlung vom G-BA ausdrücklich befürwortet.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Xiapex® und der Bewertung des Reviews zur PNF und PF hat Pfizer am 16.12.2009 den Antrag zur Zulassung eingereicht, welche die EU Kommission am 28.2.2011 erteilt hat (Europäische Kommission, 2011).</p> <p>Darüber hinaus konnten wir objektiv die Anforderungen der Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V nicht erfüllen. Das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarkts (AMNOG) wurde im Jahre 2010 beraten und bereits am 10.11.2010 im Deutschen Bundestages (Deutscher Bundestag, 2011) beschlossen. Das Gesetz und die AM-NutzenVO traten bereits am 01.01.2011 in Kraft. Ferner hat der G-BA das 5. Kapitel seiner VerfO am 20.01.2011 verabschiedet und am 29. Juni 2011 im Bundesanzeiger Nr. 95a veröffentlicht. Die Zulassungsverfahren zu Xiapex® liefen zu diesem Zeitpunkt in den USA und Europa bereits, die europäische Zulassung wurde am 28.02.2011 erteilt (Europäische Kommission, 2011). Eine Erweiterung der Datenlage mittels Durchführung über die Zulassungsstudien hinausgehender Untersuchungen war im Zeitraum zwischen den Beschlüssen des AMNOG und der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung von Xiapex® innerhalb der Übergangsfrist nach Markteintritt faktisch für Pfizer nicht möglich.</p> <p><u>Zusammenfassend kann man also feststellen, dass eine Studie zum direkten Vergleich von Xiapex® zu einer anderen Therapieoption zum Zeitpunkt der Bewertung objektiv nicht erbringbar war.</u></p> <p>Die Verfahrensordnung sieht für solche Fälle vor, dass der Nachweis eines Zusatznutzens durch einen indirekten Vergleich erfolgen sollte (G-BA, 2011c). Ein solcher Vergleich setzt eine gemeinsame Vergleichsgruppe voraus, über die der indirekte Vergleich durchgeführt werden kann (Brückenkompator) (Glenny et al., 2005). Im vorliegenden Fall wäre also ein Placebo-Arm in Studien zur partiellen Fasziektomie (PF) erforderlich gewesen. Wie unsere systematischen</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Literaturrecherchen zur PF zeigten (Becker und Davis, 2010, Crean und Maguire, 2009) (siehe auch Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Xiapex®, Abschnitt 4.3.2.1.1.2), liegen zum heutigen Stand hierfür keine placebokontrollierten, randomisierten Studien für PF vor. Diese erscheinen aufgrund der hohen Invasivität eines (im Placebo-Arm nur scheinbar vorgenommenen) handchirurgischen Eingriffs auch ethisch problematisch. Zudem sollte berücksichtigt werden, dass eine „sham surgery“ im Falle eines handchirurgischen Eingriffs (also des Öffnens und Schließens der betroffenen Hand ohne weitere Behandlung der Palmaraponeurose) nicht mit einer Placebokontrolle bei Xiapex® (Injektion einer Tris-gepufferten Sucroselösung) vergleichbar ist.</p> <p><u>Klinische Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich für den Nachweis eines Zusatznutzens von Xiapex® auf Grundlage eines indirekten Vergleichs eignen, können ebenfalls nicht vorliegen.</u></p> <p>Nach der Verfahrensordnung des G-BA kann in einer solchen Konstellation das Fehlen eines therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens nicht einfach unterstellt werden. Vielmehr muss die Bewertung auch dann auf der Grundlage der best verfügbaren Evidenz erfolgen (vgl. § 18 Abs. 4 VerfO 5. Kapitel). Selbst wenn weitergehende Anforderungen an den Beleg eines Zusatznutzens zu stellen wären, müsste dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit gegeben werden, innerhalb einer angemessenen Frist die noch fehlenden Daten vorzulegen.</p> <p><u>Zusammenfassung:</u> Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen weder direkte Vergleichsstudien zwischen Xiapex® und chirurgischen Verfahren, noch placebokontrollierte Studien vor, die einen adjustierten indirekten Vergleich zu Xiapex® erlaubt hätten. Das Fehlen entsprechender Studien kann nicht Pfizer zur Last gelegt werden. Aufgrund der</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fehlenden Evidenz konnte eine Bewertung des Zusatznutzens nicht mit den Methoden des IQWiG durchgeführt werden.</p> <p>Das IQWiG hat eine Nutzenbewertung gemäß 5. Kapitel der Verfo durchgeführt und kommt konsequenterweise zu dem Ergebnis, dass keine ausreichenden Daten für die Bewertung des Zusatznutzens verfügbar sind.</p> <p>Wir haben uns trotz der begrenzten Datenlage bemüht, die Anforderungen des 5. Kapitels der Verfo - soweit möglich - zu erfüllen und das erforderliche Vorgehen mit dem G-BA diskutiert (G-BA, 2011b). Um den Zusatznutzen von Xiapex® im Vergleich zur Operation darzustellen, wurden folglich die Ergebnisse beider Methoden deskriptiv auf Grundlage verfügbarer Daten gegenübergestellt. Als Basis dieses deskriptiven Vergleichs dienten einerseits der bereits vom BfArM geforderte umfassende Literaturreview (Crean und Maguire, 2009), andererseits zwei in den Beratungsgesprächen des G-BA empfohlenen und nach den Forderungen des IQWiG im Anwendungsgebiet durchgeführten systematischen Literaturrecherchen nach Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der Operation (siehe Modul 4 des Dossiers zur Nutzenbewertung von Xiapex®, Abschnitte 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.3.1.2). Der G-BA hat nach seiner Verfahrensordnung eine solche best verfügbare Evidenz mit zu berücksichtigen (G-BA, 2011b).</p> <p>Unter den verfügbaren Behandlungsverfahren zur Therapie von Patienten mit Dupuytren'schen Kontraktur ist die Evidenzlage für Xiapex® aufgrund verfügbarer RCTs am besten. Die Evidenzlage zur vergleichenden Bewertung der verschiedenen chirurgischen Verfahren und Xiapex® ist nach wie vor unzureichend und sollte Gegenstand weiterer Studien sein.</p> <p>Wir sind überzeugt von den offensichtlichen Vorteilen von Xiapex®</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(siehe dazu auch Anmerkungen zu <i>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</i>). Um den Nachweis des Zusatznutzens von Xiapex® auf die Grundlage einer verbesserten Evidenz zu stellen, sind wir gerne bereit, an einer Verbesserung der Evidenzlage aktiv mitzuwirken.</p> <p>Wir sind der Ansicht, dass für Xiapex® auf Basis der aktuell verfügbaren Datenlage und der offensichtlichen Vorteile von Xiapex® ein Anhaltspunkt für einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ableitbar ist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 9 Z. 2 ff	<p><i>2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bei der Dossierbewertung wird die randomisierte, kontrollierte Studie von van Rijssen et al. (van Rijssen et al., 2006, van Rijssen et al., 2012) als Referenz herangezogen, um zu belegen dass die Tubiana-Stadien als Beurteilung des Behandlungseffekts einer Intervention abhängig vom Schweregrad geeignet sind. In Ermangelung weiterer Literatur, die diese Einteilung vornimmt, gehen wir davon aus, dass diese oben genannte Publikation (van Rijssen et al., 2006, van Rijssen et al., 2012) auch die Grundlage für die Entscheidung des G-BA war, für Tubiana-Stadien I und II die PNF als zweckmäßige Vergleichstherapie zu wählen.</p> <p>Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Studie sind jedoch zahlreiche Aspekte zu beachten, die es fraglich erscheinen lassen, ob diese Studie den Standards der ebm entspricht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Aussagen der Studie beruhen auf einem kombinierten Endpunkt (total passive extension deficit, TPED), dessen Validierung im Artikel nicht beschrieben wird und daher unklar ist. 	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA aufgrund der Kriterien der Verfahrensordnung festgelegt. Bei einer möglichen Auswahl zwischen operativen Behandlungsoptionen wurde das für den jeweiligen Schweregrad der Erkrankung angemessene Verfahren mit der geringsten Belastung der Patienten gewählt. Um eine objektiven Einteilung der Kontraktur zu ermöglichen, wurde die Einteilung des Schweregrades nach der Skala von Tubiana (Tubiana 1986) herangezogen.</p> <p>Um eine objektiven Einteilung der Kontraktur zu ermöglichen, wurde die Einteilung des Schweregrades nach der Skala von Tubiana (Tubiana 1986) herangezogen Diese Einteilung wurde unabhängig von der Studie von van Rijssen gewählt, die in der Stellungnahme dargestellten methodischen Aspekte dieser Studie sind daher für die Einteilung der Schweregrade nicht relevant. Die Auswahl der Verfahren beruht nicht ausschließlich auf der Studie von Van Rijssen, sondern insbesondere auf den Hinweisen des NICE. Bei einer möglichen Auswahl zwischen operativen Behandlungsoptionen wurde das für den jeweiligen Schweregrad der Erkrankung angemessene Verfahren mit der geringsten Belastung der Patienten gewählt.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Fallzahlplanung der Studie beruht auf der Komplikationsrate und nicht auf dem primären Endpunkt (TPED). Zudem sind die Angaben nicht nachvollziehbar, es bleibt also unklar ob die Studie adäquat gepowert ist. • Die den Aussagen zugrunde liegende Teststatistik beruht auf der Annahme der Normalverteilung des Endpunkts. Gemäß der (mangelhaften) Beschreibung der verwendeten statistischen Methoden ist davon auszugehen, dass die Tests auf der prozentualen Veränderung des TPED basieren. Prozentuale Veränderungen zeigen häufig, insbesondere bei kleinen Stichproben, Abweichungen von der Normalverteilung, sodass in Frage gestellt werden sollte, ob der t-Test hier der adäquate Test ist. Log-Transformationen oder nicht-parametrische Tests sind in solchen Situationen meistens angemessener. • Insbesondere bei der getrennten Betrachtung der Wirksamkeit der verschiedenen Verfahren in den einzelnen Tubiana-Stadien ist a) von einer Verletzung der Normalverteilungsannahme und b) von einer Unter-Powerung auszugehen. • Der in der Studie (van Rijssen et al., 2012) zitierte p-Wert zur Überprüfung der Hypothese eines Unterschieds der beiden Therapieverfahren (PF versus PNF) beträgt 0.071 	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und verfehlt damit nur knapp das Signifikanzniveau. Bei fehlender Signifikanz im Test auf Unterschied zweier Therapieformen kann nicht auf eine Äquivalenz der Therapien geschlossen werden (ICH E9; "3.3.2: [...] „Concluding equivalence or non-inferiority based on observing a non-significant test result of the null hypothesis that there is no difference between the investigational product and the active comparator is inappropriate.“ (European Medicines Agency, 2006)) Genau diesen Schluss ziehen die Autoren in ihrer Arbeit jedoch (van Rijssen et al., 2012).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	
S. 5 Z. 5-26	<p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie; Anwendungsgebiet von Collagenase</i></p> <p>Anmerkung: <u>Anwendung von Xiapex® bei Patienten mit Tubiana-Stadium N (Fragestellung 1)</u></p> <p>Xiapex® ist nur für die Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur mit tastbarem Strang zugelassen und damit nicht für jede Ausprägung des „Stadiums N“. Daraus folgt zwingend, dass der Nutzen von Xiapex® im Stadium N ausschließlich unter der</p>	<p>Auf Grund der Formulierung der Fachinformation: „Xiapex ist indiziert zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang.“ ist eine Behandlung von Patienten ohne Kontraktur mit Collagenase möglich.</p> <p>Bei Patienten mit tastbaren Knoten oder Strängen (Tubiana</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einschränkung zu bewerten ist, dass bei der betrachteten Patientengruppe tatsächlich ein tastbarer Strang vorliegt; denn Arzneimittel unterliegen der frühen Nutzenbewertung im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nur jeweils im zugelassenen Anwendungsgebiet (vgl. § 6 Abs. 3 Satz 1 VerfO 5. Kapitel). Folglich kann aus dem Fehlen entsprechender Studiendaten <i>außerhalb</i> des zugelassenen Anwendungsgebiets auch nicht auf das Fehlen eines therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens <i>innerhalb</i> des zugelassenen Anwendungsgebiets geschlossen werden.</p> <p>Xiapex® ist ausweislich Ziffer 4.1 der Fachinformation (Pfizer Ltd., 2011) nicht für jedes Stadium der Dupuytren'schen Kontraktur zugelassen, sondern ausschließlich zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang.</p> <p>Ziffer 4.4 der Fachinformation warnt ergänzend, dass Xiapex® nur „in einen Dupuytren'schen Strang injiziert werden“ darf.</p> <p>Auf die Frage, ob ein solcher für den Einsatz von Xiapex® zwingend erforderlicher tastbarer Strang vorliegt, gibt die Einordnung eines Krankheitsbildes als Stadium N des Morbus Dupuytren keine Auskunft:</p> <p>Zunächst gibt es für das Stadium N offensichtlich unterschiedliche Definitionen. So wird zum Beispiel bei „Chirurgie der Hand:</p>	<p>Stadium N) ohne Funktionseinschränkung der Finger besteht nur in Ausnahmefällen eine unmittelbare Behandlungsnotwendigkeit, so dass vom G-BA für diese Patientengruppe keine operative Behandlungsoption als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rheuma - Arthrose – Nervenengpässe“ das Stadium N als <i>Knoten ohne Kontraktur</i> erwähnt (Seite 268, Tab. 8.2 (Merle, 2009)), allerdings bei „Handrehabilitation: Für Ergo- und Physiotherapeuten. Band 1: Grundlagen, Erkrankungen“ das Stadium N als <i>Knoten oder Strang</i> ohne Streckausfall bezeichnet (Seite 267, Übersicht 8.1 (Waldner-Nilsson, 2009).</p> <p>Jedenfalls ist – wie die oben genannten Definitionen zeigen – nicht sichergestellt, dass es sich bei Patienten des Stadium N um Patienten handelt, die einen tastbaren Strang aufweisen.</p> <p>Fraglich ist vor diesem Hintergrund, ob die Einordnung verschiedener Stadien unter Einbeziehung eines „Stadium N“ im Hinblick auf die durchzuführende Nutzenbewertung zielführend ist.</p> <p>Sicher ist jedoch, dass Stadium N damit nicht in seinem vielgestaltigen Umfang, sondern vielmehr nur insoweit Bestandteil der Nutzenbewertung von Xiapex® nach § 35a SGB V sein darf, als das Vorliegen eines tastbaren Strangs gesichert ist.</p> <p>Darüber hinaus möchten wir darauf hinweisen, dass nach Festlegung des G-BA Patienten mit Tubiana-Stadium N aktuell nicht behandelt werden und daher vom G-BA „keine Therapie“ als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wurde (siehe die Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 11.04.2011 (G-BA, 2011a). Die Einführung von Xiapex® soll keine Ausweitung des (unbehandelten) Patientenkollektivs bewirken. Vielmehr wollen wir</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit Xiapex® den behandelnden Ärzten eine zusätzliche Behandlungsalternative zu den bisherigen chirurgischen Therapieoptionen zur Verfügung stellen.</p> <p>Aus diesem Grund ist die in der Dossierbewertung formulierte Fragestellung 1 nicht zutreffend.</p> <p><u>Anwendung von Xiapex® bei Patienten mit Kontrakturen</u></p> <p>Zur Behandlung von Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur standen vor Einführung von Xiapex® die handchirurgische Korrektur (üblicherweise die partielle Fasziektomie), sowie insbesondere im Falle von geringem Schweregrad der Kontraktur die PNF zur Verfügung.</p> <p><u>Anwendung von Xiapex® anstelle einer PNF (Fragestellung 2)</u></p> <p>Die PNF ist ein Verfahren, bei dem der Dupuytren'sche Strang von außen – also blind und ohne chirurgisches Öffnen der Hand – mittels einer als Lanzette eingesetzten Injektionsnadel durchtrennt wird. Langzeitstudien lassen vermuten, dass dieses Verfahren mit einer erheblichen Rezidivrate behaftet ist (van Rijssen et al., 2012). Erste Hinweise sprechen dafür, dass Xiapex® im Vergleich zu PNF eine deutlich niedrigere Rezidivrate zeigen wird (Badalamente und Hurst, 2011, Blazar, 2011). In diesem Zusammenhang möchten wir jedoch darauf hinweisen, dass die Arbeiten von van Rijssen et al. (van Rijssen et al., 2006, van Rijssen et al., 2012) für den Vergleich der Rezidiv-Raten von Xiapex und PNF aufgrund von methodischen</p>	<p>Die Auswahl der perkutanen Nadelfasziotomie (PNF) für die Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien N/I, I und II nach Tubiana (Kontraktur ≤ 90°) beruht u.a. darauf, dass in verschiedenen europäischen Leitlinien und Veröffentlichungen (Van Rijssen 2011, NICE 2003, Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie Leitlinien Dupuytren'sche Kontraktur 2012, BSSH 2012) angeführt wird, dass die PNF bis zum Tubiana-Stadium II vergleichbar effektiv ist wie die deutlich invasivere partielle Fasziektomie (PF).</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mängeln (siehe Anmerkungen zu 2.7.1 <i>Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</i>) nicht herangezogen werden können.</p> <p>Aufgrund der ähnlichen Anwendungsform von Xiapex® zu PNF (European Medicines Agency, 2011) kann nicht von einem Zusatznutzen aufgrund der Vermeidung eines operativen Eingriffs mit all seinen Risiken und Nebenwirkungen ausgegangen werden. Wir sehen Xiapex® daher aktuell nicht als Alternative zu PNF für eine Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur. Die in der Dossierbewertung formulierte Fragestellung 2 ist folglich nicht zutreffend.</p> <p><u>Anwendung von Xiapex® anstelle einer PF (Fragestellung 3)</u></p> <p>Xiapex® ist aus unserer Sicht für Patienten, für die der behandelnde Arzt eine Operation (partielle Fasziektomie, PF) in Erwägung zieht, eine Alternative zur Operation - unabhängig vom Schweregrad der Kontraktur.</p> <p><u>Anwendung von Xiapex® bei Patienten mit Kontraindikation für PF (Fragestellung 4)</u></p> <p>Für Patienten, für die aus Sicht des Arztes eine PF erforderlich wäre, diese allerdings aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich ist, stellt Xiapex® eine Alternative zur Operation dar – unabhängig vom Schweregrad der Kontraktur.</p>	<p>Die Auswahl der zweckmäßige Vergleichstherapie orientiert sich an</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der pU benennt im Dossier als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung mit Collagenase im Gesamtanwendungsgebiet Dupuytren'sche Kontraktur die partielle Fasziektomie (PF).</p> <p>Da die Behandlung mit Collagenase auf Patienten eingeschränkt wird, für die der behandelnde Arzt eine PF in Erwägung zieht, wird ausschließlich diese als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.</p>	<p>den Kriterien der Verfahrensordnung und insbesondere am Anwendungsgebiet. Die in der Stellungnahme dargestellte Konkretisierung der Indikation („für Patienten, für die der behandelnde Arzt eine Operation (partielle Fasziektomie, PF) in Erwägung zieht“) ist in der Fachinformation nicht abgebildet.“</p>
<p>S. 7 Z. 25 bis S. 8 Z. 11</p>	<p><i>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Behandlung mit Xiapex® stellt die einzige zugelassene medikamentöse Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur dar.</p> <p>Wie oben beschrieben (siehe Anmerkung zu S. 11, Z. 11 ff), stellte neben der PNF bislang die handchirurgische Korrektur die einzig weitere verfügbare wirksame Behandlungsoption dar und hat sich als Verfahren insbesondere für schwerere Fälle der Dupuytren'schen Kontraktur etabliert.</p> <p>Während wir in dem übermittelten Dossier für Xiapex® gegenüber</p>	<p>Der Zusatznutzen des Arzneimittels wird im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beurteilt.</p> <p>Die Vermeidung einer Operation ist für sich allein kein patientenrelevanter Endpunkt.</p> <p>Als patientenrelevante Endpunkte im Sinne der Arzneimittel-Nutzen-Verordnung wären eher die Verbesserung des Gesundheitszustandes, hier z.B. des Funktionszustandes der betroffenen Hand, die Verringerung von Nebenwirkungen oder die Verbesserung der Lebensqualität anzusehen.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Collagenase wie folgt bewertet:</p> <p>a) <u>Dupuytren'sche Kontraktur, Stadium N nach Tubiana</u></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der PNF keinen Zusatznutzen belegt haben, bedeutet Xiapex® für solche Patienten, für die der behandelnde Arzt eine Operation (partielle Fasziektomie, PF) in Erwägung zieht, eine wertvolle Alternative zur Operation – unabhängig vom Schweregrad der Kontraktur. Für diese Patienten stellt die Vermeidung der PF und der mit dieser offenen operativen Methode einhergehenden Risiken, Einschränkungen und den Gesundheitszustand belastenden Faktoren an sich bereits einen Zusatznutzen dar. Dies soll im Folgenden begründet werden:</p> <p>1. Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes</p> <p>Die Behandlung mit Xiapex® stellt im Vergleich zur PF eine Verbesserung des Gesundheitszustands dar, indem operative Risiken und post-operative unerwünschte Begleiterscheinungen vermieden werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die mit einer für die PF erforderlichen Anästhesie (lokal als Armplexusanästhesie oder Vollnarkose) einhergehenden unerwünschten Ereignisse umfassen zum Beispiel Übelkeit, Erbrechen, Kreislauf- und Durchblutungsstörungen (Dias und Braybrooke, 2006). • Postoperativ treten bei der PF Schmerzen, Hämatome, Rötungen, Blutungen und Schwellung über einen teilweise nicht zu vernachlässigenden Zeitraum der Wundheilung auf. Diese werden in der Regel aber nicht erfasst (Dias und 	<p><u>(tastbare Knoten oder Stränge, keine Kontraktur)</u></p> <p>Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</p> <p><u>b) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien N/I, I und II nach Tubiana (Kontraktur ≤ 90°)</u></p> <p>Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</p> <p><u>c) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien III und IV nach Tubiana (Kontraktur > 90°)</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt..</p> <p>Insbesondere sind die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten indirekten Vergleiche aufgrund des Fehlens eines Brückenkomparators nicht zum Beleg eines Nutzens geeignet gewesen.</p> <p><u>d) Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien III und IV nach Tubiana (Kontraktur > 90°) mit Kontraindikationen für partielle Fasziektomie</u></p> <p>Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Braybrooke, 2006).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mit der PF verbundene unerwünschte Risiken umfassen Gefäßnervenverletzung, Weichteil- oder Lappennekrose, Transplantatverlust (nach Hautverpflanzung), Infektionen, Operationserweiterung nach intraoperativen Gegebenheiten, Fingerverlust und unbefriedigendes funktionelles oder ästhetisches Ergebnis (Brenner und Rayan, 2003). Diese Risiken können mit der Behandlung mit Xiapex® weitgehend vermieden werden. • Die an eine PF anschließende Wundheilung und Vernarbung dauert im Mittel 6-8 Wochen (Krüger-Sayn et al., 1998, Mäkelä et al., 1991, Worrell, 2012). Insbesondere im Bereich der Finger und Innenhand ist die Entwicklung von Narbengewebe kritisch und benötigt besondere Pflege (z. B. Salben, Massagen, Kompressionshandschuhe, Ultraschallanwendungen) (Kopp und Horch, 2003). Narbengewebe entwickelt zum einen eine veränderte Sensitivität und Empfindlichkeit und kann zum anderen eine erneute Krümmung der Finger verursachen (Denkler, 2010, Kopp und Horch, 2003, Larson und Jerosch-Herold, 2008). Für rezidierte, mehrfach operierte Finger gilt dies umso mehr, da jeder Eingriff zusätzliche Vernarbungen verursacht, was bis hin zu völligen Empfindungsstörungen, Durchblutungsstörungen und im schlimmsten Fall zur 	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Amputation führen kann. Durch die minimalinvasive Applikation von Xiapex® hingegen wird eine entsprechende Vernarbung mit den damit verbundenen Folgebehandlungen und Komplikationen vermieden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Operationstrauma kann die Erkrankung sogar verschlimmern. <p>Die Einführung einer medikamentösen Behandlungsoption für Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur stellt vor diesem Hintergrund einen erheblichen Zusatznutzen für die Patienten dar, da eine Operation und die damit verbundenen Risiken, Komplikationen und Einschränkungen vermieden werden können. Insbesondere für Patienten, für die eine partielle Fasziektomie aufgrund von Kontraindikationen oder aufgrund von Bedenken bzgl. der Risiken und Komplikationen nicht in Frage kommt, stellt die Verfügbarkeit einer nicht-operativen Therapieoption einen Zusatznutzen dar, der sich aus dem Gesagten ergibt.</p> <p>2. Verbesserung des Funktionszustandes als Teil des Gesundheitszustandes</p> <p>Die Behandlung mit Xiapex® stellt im Vergleich zur PF zudem eine Verbesserung des Funktionszustands dar. Nach einer PF bleibt die Beweglichkeit der Hand für mehr als 4 Wochen eingeschränkt und bedarf physiotherapeutischer Maßnahmen zur Wiederherstellung der Finger- bzw. Handfunktion (Krüger-Sayn et al., 1998, Mäkelä et</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>al., 1991). Im Gegensatz dazu ist die Beweglichkeit der Hand nach einer Behandlung mit Xiapex® nur für ca. 1 Woche eingeschränkt. Physiotherapeutische Maßnahmen zur Wiederherstellung sind im Gegensatz zur PF nicht notwendig.</p> <p>Die Injektion mit Xiapex® bietet daher gegenüber der PF einen patientenrelevanten Zusatznutzen, da die Verbesserung des Gesundheitszustandes durch Verringerung von Risiken und Nebenwirkungen sowie die zeitigere Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit ein therapeutisch und für Patienten relevantes Ausmaß aufweist.</p> <p>3. PF im Kontext von klinischen Prüfungen</p> <p>In einer klinischen Prüfung sind unerwünschte Ereignisse definiert als „jedes nachteilige Vorkommnis, das einer betroffenen Person widerfährt, der ein Prüfpräparat verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht“ (§ 3(6) der GCP-Verordnung (Bundesministerium für Justiz, 2006)). Unter Nebenwirkungen wird „jede nachteilige und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Prüfpräparat, unabhängig von dessen Dosierung“ verstanden (§ 3 (7) der GCP-Verordnung (Bundesministerium für Justiz, 2006)).</p> <p>Nach dieser Definition müssen jede Operation als unerwünschtes Ereignis oder Nebenwirkung verstanden werden.</p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Dossierbewertung (S 22, Z 8 ff) fest,</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass die PF hauptsächlich stationär durchgeführt wird. Gemäß § 3 (8) der GCP-Verordnung ist „jedes unerwünschte Ereignis oder jede Nebenwirkung, das oder die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht oder zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hat“ ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis oder schwerwiegende Nebenwirkung (Bundesministerium für Justiz, 2006). Bei einem Vergleich von unerwünschten Ereignissen liegt demnach ein offensichtlicher, da systematisch bedingter Vorteil von Xiapex® gegenüber PF vor, da die Vermeidung der PF als eine Vermeidung einer „schwerwiegenden Nebenwirkung“ per se betrachtet werden kann.</p> <p>Den vorab genannten Vorteilen von Collagenase stehen dabei keine Nachteile hinsichtlich der Wirksamkeit gegenüber. Darauf weisen die im Dossier durchgeführten (nicht-adjustierten indirekten) Vergleiche auch hin (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1.3).</p> <p>4. Nutzenbelege im Falle von dramatischen Effekten</p> <p>Es gibt Situationen, in denen die Entscheidungen über medizinische Interventionen auf Schlussfolgerungen beruhen, die nicht auf RCT basieren. Selbst Nutzenbelege lassen sich auf der Basis unkontrollierter Studien ableiten, nämlich dann, wenn ein dramatischer Effekt vorliegt (IQWiG, 2011). Wichtige Voraussetzung für solche Schlussfolgerungen ist neben der Stärke</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Effektes und der Schnelligkeit des Wirkungseintritts die biologische Plausibilität (Glasziou et al., 2007). Der Nutzen der Behandlung mit Xiapex® gegenüber dem invasiven operativen Eingriff in Bezug auf die Vermeidung einer Operation und damit einhergehenden Komplikationen und Risiken ist hinreichend plausibel; angesichts dieses „offensichtlichen Effektes“ ist für Xiapex® ein Zusatznutzen gegenüber der Operation gegeben.</p> <p>Zusammenfassung:</p> <p>Die Vorteile <u>der Injektionstherapie mit Xiapex®</u> gegenüber der <u>chirurgischen PF</u> sind aus unserer Sicht aufgrund der vorab genannten Aspekte offensichtlich, selbst wenn sie nicht in einer direkt vergleichenden klinischen Studie nachgeprüft wurden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für die vom pU angestrebte Patientengruppe mit Dupuytren'scher Kontraktur, für die eine partielle Faszektomie ist, kein Beleg für einen Zusatznutzen von Collagenase im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Die sich für diese Patientengruppe ergebenden Vorteile der minimalinvasiven Anwendung von Collagenase hinsichtlich des Gesundheits- und Funktionszustands im Vergleich zu einem operativen Eingriff (patientenrelevanter Zusatznutzen) sind zwar</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	offensichtlich, allerdings nicht durch entsprechende vergleichende klinische Studien belegt. Daher lässt sich für diese Patientengruppe lediglich ein Anhaltspunkt für einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ableiten.	
S. 18 Z. 11 ff	<p><i>2.7.2.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Xiapex® kommt ausschließlich für Patienten mit einem tastbaren Strang infrage (siehe auch Anmerkung zu S.7, Z. 5-22). Patienten ohne tastbaren Strang sind nicht für eine Behandlung mit Xiapex® vorgesehen und sind somit auch nicht Teil der Zielpopulation für Xiapex® (Tubiana, 1999, Khashan et al., 2011).</p> <p>Während Pfizer für Xiapex® gegenüber der PNF keinen Zusatznutzen belegt hat, ist Xiapex® aus unserer Sicht für Patienten, für die der behandelnde Arzt eine Operation (partielle Fasziektomie, PF) in Erwägung zieht, eine Alternative zur Operation – unabhängig vom Schweregrad der Kontraktur. Für diese Patienten stellt die Vermeidung der PF an sich bereits einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	Hierzu s.o. bei „2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die interessierende Fragestellung (Vergleich Collagenase mit partieller Fasziektomie) liegt kein Beleg für einen Zusatznutzen vor.</p> <p>Die sich ergebenden Vorteile hinsichtlich des Gesundheits- und Funktionszustands durch die Vermeidung eines operativen Eingriffs sind allerdings offensichtlich.</p> <p>Für die Nutzenbewertung ergibt sich insgesamt die Konsequenz, dass sich lediglich ein Anhaltspunkt für einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ableiten lässt.</p>	
S. 13, Z. 30	<p><i>2.7.2.3.1 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel; Bibliografische Literaturrecherche</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Dossierbewertung wird kritisch bemerkt, dass die Recherche auf das Jahr 2010 eingeschränkt wurde, wodurch Publikationen vor dem Jahr 2010 nicht erfasst werden.</p> <p>Eine Recherche für das zu bewertende Arzneimittel hat zum Ziel, Studien zu identifizieren, die im Zeitraum nach der Zulassung zusätzlich zu den in der Zulassung bereits publizierten Studien</p>	Argument wirkt sich nicht auf die Aussagen zum Zusatznutzen in Beschluss oder Tragenden Gründen aus.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>veröffentlicht wurden. Aus diesem Grunde ist nach unserer Ansicht in der Verfahrensordnung des G-BA vorgesehen, die Recherche nur dann durchzuführen, wenn das Arzneimittel bereits 12 Monate zugelassen ist (siehe Anmerkung zu Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3). Folglich wurde die Suche auf den Zeitraum nach der weltweiten Erstzulassung (02.02.2010) beschränkt, zumal entsprechende Studien mit Xiapex® vor der Zulassung nur durch Pfizer (bzw. Auxilium Pharmaceuticals, Inc., dem Geschäftspartner und Lizenzinhaber) durchgeführt werden konnten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	
S. 15, Z. 28	<p><i>2.7.2.3.3 Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen; Bibliografische Literaturrecherche</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>In der Dossierbewertung wird kritisch bemerkt, die Suchstrategien seien nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt worden, indem nach Endpunkten gesucht worden sei.</p> <p>In Abschnitt 4.3.2.3 <i>Weitere Untersuchungen des Dossiers zur Nutzenbewertung von Xiapex®</i> werden ausschließlich Studien zur Rezidivrate und zur Sicherheit von Xiapex® und der partiellen Fasziektomie dargestellt. Für Xiapex® liegen hinsichtlich der Rezidivrate keine Daten aus kontrollierten, sondern nur aus offenen</p>	Argument wirkt sich nicht auf die Aussagen zum Zusatznutzen in Beschluss oder Tragenden Gründen aus.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einarmigen Studien bzw. einarmigen Extensionsstudien von RCTs vor. Hinsichtlich der partiellen Fasziektomie wurden in den RCT keine ausreichenden bzw. gar keine Daten zu Rezidivrate oder Sicherheit gefunden, sodass hier eine Literaturrecherche nach Studien mit geringerer Evidenz durchgeführt wurde, um eine breitere Datenbasis zu erhalten. Die Einschränkung auf die beiden Endpunkte erfolgte dabei aus dem Grund, ausschließlich relevante Publikationen zu identifizieren.</p> <p>Die des Weiteren angemerkte fehlende Ausrichtung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen auf die interessierende Fragestellung (Vergleich Collagenase vs. partieller Fasziektomie bei Patienten mit Tubiana-Stadium III oder IV) war darin begründet, dass die Ergebnisse – mit wenigen Ausnahmen – der partiellen Fasziektomie nicht für einzelne Tubiana-Stadien, sondern über alle Stadien hinweg berichtet werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	
S. 23 Z. 17	<p><i>3.2.1 Behandlungsdauer</i></p> <p>Anmerkung: In der Dossierbewertung wird die unzureichende Quellenlage hinsichtlich der Prävalenz verschiedener Schweregrade bzw. Ausprägungen in Deutschland als Grundlage zur Berechnung der</p>	Die Behandlungsdauer wurde im Beschluss mit einer unteren Grenze von 1 Behandlung mit Collagenase und einer oberen von 3 Behandlungen mit Collagenase dargestellt.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anzahl der Behandlungen (1,99 Behandlungen pro Patient pro Jahr) bemängelt. Das Institut sieht sich daher außerstande, diese Angabe zu bewerten.</p> <p>Die Berechnung gründet auf zwei Faktoren:</p> <p>(i) Anzahl benötigter Collagenase-Injektionen zur erfolgreichen Behandlung eines Stranges. Die Angabe dazu entstammt der ersten (und bislang einzigen) Versorgungsanalyse von Patienten in einem klinischen Alltagssetting (Mackowiak, 2011). Der Wert von 1,09 Injektionen/Strang ist dabei signifikant niedriger als in den vorliegenden Zulassungsstudien. Diese Analyse wurde in den USA im Zeitraum von 10 Monaten (März bis Dezember 2010) auf Grundlage von 292 Patienten, 365 einzelnen Gelenken sowie 305 Händen und 398 Xiapex Injektionen durchgeführt. Obwohl die Epidemiologie der Dupuytren'schen Kontraktur sich zwischen einzelnen Ländern unterscheidet, kann nicht von grundlegenden Unterschieden des Krankheitsbildes und damit des Behandlungserfolges ausgegangen werden.</p> <p>(ii) Die zweite Grundlage der Berechnung ist das gewichtete Mittel der Anzahl an behandelten Strängen pro Patient und Jahr. Die Angaben sind einer Analyse von Patientenakten in verschiedenen europäischen Ländern entnommen (Dias et al., 2011). Dies ist die einzige uns bekannte Studie, in der die erforderlichen Daten erhoben wurden. Hier könnte die Einbeziehung von anderen Ländern zu einer gewissen Verzerrung beitragen. Ob dies</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<p>tatsächlich und im welchen Umfang der Fall ist kann nicht geklärt werden.</p> <p>Die in der Dossierbewertung angesprochene Obergrenze von maximal 8 Behandlungen pro Patient und Jahr ergibt sich aus folgender Formulierung in der Fachinformation (Pfizer Ltd., 2011):</p> <p>„4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung</p> <p>Die Erfahrung mit Xiapex® in klinischen Studien ist derzeit auf bis zu 3 Injektionen pro Strang und bis zu insgesamt 8 Injektionen in die Hand beschränkt.“</p> <p>In den für die Zulassung eingereichten Phase-III-Studien konnte ein Patient designbedingt und in Abhängigkeit vom Erfolg der Behandlung bis zu 8 Injektionen erhalten; 3 Injektionen in der verblindeten Studienphase (90 Tage) und maximal 5 in der anschließenden Open-Label-Phase (9 Monate), um weitere Stränge, z. B. an anderen betroffenen Gelenken, zu behandeln.</p> <p>Die folgende Tabelle stellt die Verteilung der applizierten Injektionen pro Patient dar:</p> <table border="1" data-bbox="277 1217 1050 1353"> <thead> <tr> <th>Zahl der Injektionen Xiapex® 0,58 mg</th> <th>Patienten, n (%) (N=1082)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>443 (40,9)</td> </tr> </tbody> </table>	Zahl der Injektionen Xiapex® 0,58 mg	Patienten, n (%) (N=1082)	1	443 (40,9)	
Zahl der Injektionen Xiapex® 0,58 mg	Patienten, n (%) (N=1082)					
1	443 (40,9)					

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<table border="1" data-bbox="273 529 1048 938"> <tr><td>2</td><td>219 (20,2)</td></tr> <tr><td>3</td><td>170 (15,7)</td></tr> <tr><td>4</td><td>93 (8,6)</td></tr> <tr><td>5</td><td>116 (10,7)</td></tr> <tr><td>6</td><td>14 (1,3)</td></tr> <tr><td>7</td><td>13 (1,2)</td></tr> <tr><td>8</td><td>14 (1,3)</td></tr> <tr><td>Total</td><td>2630</td></tr> </table> <p data-bbox="273 944 609 976">Quelle: (Pfizer Ltd., 2010)</p> <p data-bbox="273 992 1169 1295">Die Mehrheit der Patienten (61,1%), die in den Phase-III-Studien und ihren Open-Label-Phasen mit Xiapex® behandelt wurden, erhielt 1 oder 2 Injektion Xiapex, und nur wenige Patienten (1,3%) erhielt insgesamt 8 Injektionen Xiapex. Die Anzahl von bis zu 8 Injektionen basiert somit auf der maximal möglichen Exposition in den Zulassungsstudien und dient nicht als Schätzung für die Anzahl der behandelten Stränge pro Patient pro Jahr. Diese Angabe in der Fachinformation sollte somit als Warnhinweis verstanden werden und hat nichts mit dem tatsächlichen Verbrauch zu tun.</p> <p data-bbox="273 1311 631 1343">Vorgeschlagene Änderung:</p> <p data-bbox="273 1359 353 1391">keine</p>	2	219 (20,2)	3	170 (15,7)	4	93 (8,6)	5	116 (10,7)	6	14 (1,3)	7	13 (1,2)	8	14 (1,3)	Total	2630	
2	219 (20,2)																	
3	170 (15,7)																	
4	93 (8,6)																	
5	116 (10,7)																	
6	14 (1,3)																	
7	13 (1,2)																	
8	14 (1,3)																	
Total	2630																	

Literaturverzeichnis

Referenzen

- [1] BADALAMENTE, M. A. & HURST, L. C. 2011. Longer-term Follow-up of Recurrence after Collagenase Injection for Dupuytren's Contracture: Level 1 Evidence. *Journal of Hand Surgery*, 36, 14.
- [2] BECKER, G. W. & DAVIS, T. R. 2010. The outcome of surgical treatments for primary Dupuytren's disease--a systematic review. *J Hand Surg Eur Vol*, 35, 623-6.
- [3] BFARM 2009. Final Minutes Pre-Submission Meeting
- [4] BLAZAR, P. 2011. *Auxilium Investor ASSH Update: Three-Year Recurrence Rates in Patients With Dupuytren's Contracture Following Successful Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum (CCH)* [Online]. Adresse: <http://ir.auxilium.com/phoenix.zhtml?c=142125&p=irol-presentations> [Aufgerufen am 20.01.2012].
- [5] BRENNER, P. & RAYAN, G. M. 2003. Konservative Therapie; Operationsziel; Chirurgische Indikationen; Kontraindikationen; Patientenaufklärung; Anästhesie und Lagerung; Postoperative Behandlung; Fehler, Gefahren, Komplikationen. *Dupuytren's Disease: A Concept of Surgical Treatment*. Wien-New York: Springer.
- [6] BUNDESMINISTERIUM FÜR JUSTIZ 2006. GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081), die zuletzt durch Artikel 4 der Verordnung vom 3. November 2006 (BGBl. I S. 2523) geändert worden ist.
- [7] CREAN, S. & MAGUIRE, A. 2009. Dupuytren's Contracture: A structured Literature Review. Center for Epidemiology and Database Analytics
- [8] DENKLER, K. 2010. Surgical complications associated with fasciectomy for dupuytren's disease: a 20-year review of the English literature. *Eplasty*, 10, e15.
- [9] DEUTSCHER BUNDESTAG. 2011. Drucksache 17/3698: Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss). Verfügbar: http://www.bundestag.de/bundestag/ausschuesse17/a14/be_b/Dokumente/1703698_AMNOG_vom_10112010_nicht_lektoriert.pdf [Aufgerufen am 21.01.2012].
- [10] DIAS, J., LECLERQ, C., DAHLIN, L. B., BAINBRIDGE, C., SZCZYPA, P. P., CAPPELLERI, J. C., KYRIAZIS, Y. & GERBER, R. A. 2011. Surgical management of Dupuytren's disease across 12 European countries: an analysis of patient charts. *FESSH, Federation of European Societies for Surgery of the Hand and European Federation of Societies for Hand Therapy 2011 Meeting*. Oslo, Norway.
- [11] DIAS, J. J. & BRAYBROOKE, J. 2006. Dupuytren's contracture: an audit of the outcomes of surgery. *Journal of Hand Surgery*, 31 (5), 514-521.
- [12] EUROPÄISCHE KOMMISSION 2011. Beschluss der Kommission vom 28.2.2011 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Xiapex - Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.
- [13] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2006. ICH Topic E 9 - Statistical Principles for Clinical Trials. Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials (CPMP/ICH/363/96). Verfügbar: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf [Aufgerufen am 20.01.2012].
- [14] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2011. EPAR Xiapex Collagenase Clostridium histolyticum. Verfügbar: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/00>

[2048/human_med_001423.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true](http://www.g-ba.de/2048/human_med_001423.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&murl=menus/medicines/medicines.jsp&jsenabled=true) [Aufgerufen am 20.01.2012].

- [15] G-BA 2011a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2011-B001.
- [16] G-BA 2011b. Niederschrift zum Beratungsgespräch zu Inhalt und Vollständigkeit gemäß § 10 AM-NutzenV; Dossier-Nr. 2011-05-01-D-006 Collagenase Clostridium histolyticum.
- [17] G-BA 2011c. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 20. Januar 2011, in Kraft getreten am 4. August 2011. Berlin: Bundesanzeiger Nr. 115 (S. 2754) vom 3. August 2011.
- [18] GLASZIOU, P., CHALMERS, I., RAWLINS, M. & MCCULLOCH, P. 2007. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ*, 334, 349-51.
- [19] GLENNY, A. M., ALTMAN, D. G., SONG, F., SAKAROVITCH, C., DEEKS, J. J., D'AMICO, R., BRADBURN, M. & EASTWOOD, A. J. 2005. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*, 9, 1-134, iii-iv.
- [20] IQWiG. 2008. Abschlussbericht N04-01: Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (Version 1.0). Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/N04-01_Abschlussbericht_NichtmedikamentoeselokaleVerfahrenzurBehandlungdeBPH.pdf [Aufgerufen am 02.06.2008].
- [21] IQWiG. 2009. Auftrag N09-01: Nichtmedikamentöse lokale Verfahren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms – Update. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/N09-01_Rapid-Report_NichtmedikamentoeselokaleVerfahrenzurBehandlungdesBPS-Update.pdf [Aufgerufen am 14.12.2009].
- [22] IQWiG. 2011. Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
- [23] KBV 2012. Anfrage zur Evidenzlage nicht-medikamentöser Behandlung. EBM-Katalog Ziffer 31121 und 36121 (09.IV.31).
- [24] KHASHAN, M., SMITHAM, P. J., KHAN, W. S. & GODDARD, N. J. 2011. Dupuytren's Disease: Review of the Current Literature. *The open orthopaedics journal*, 5 Suppl 2, 283-8.
- [25] KOPP, J. & HORCH, R. E. 2003. Morbus Dupuytren - Diagnostik und Therapie (Teil 2). *CHAZ*, 4, 275-280.
- [26] KRÜGER-SAYN, M., PORZBERG, G. & PASCHMEYER, H. D. 1998. Verlängert die Open palm-Technik bei der Operation der Dupuytren'schen Kontraktur die Behandlungs- und Arbeitsunfähigkeitsdauer? Eine retrospektive Untersuchung. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 30, 269-71.
- [27] LARSON, D. & JEROSCH-HEROLD, C. 2008. Clinical effectiveness of post-operative splinting after surgical release of Dupuytren's contracture: a systematic review. *BMC musculoskeletal disorders*, 9, 104.
- [28] MACKOWIAK, J. I. 2011. XIAFLEX®/ XIAPEX® (collagenase clostridium histolyticum) Clinical Practice and Outcomes (CPO) Project - Utilization Report (Interim Analysis). Center for Outcomes Research, Nashville TN.
- [29] MÄKELÄ, E. A., JAROMA, H., HARJU, A., ANTTILA, S. & VAINIO, J. 1991. Dupuytren's contracture: the long-term results after day surgery. [Review] [6 refs]. *Journal of Hand Surgery British*, 16, 272-4.

- [30] MERLE, M. 2009. Morbus Dupuytren. *In: MERLE, M. & REHART, S. (Hrsg.) Chirurgie der Hand. : Rheuma - Arthrose - Nervenengpässe.* 1. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- [31] PFIZER LTD. 2010. Day 120 – Responses 2010: QUESTION – OC-Clinical-23.
- [32] PFIZER LTD. 2011. Fachinformation Xiapex.
- [33] TUBIANA, R. 1999. Surgical Treatment. *In: TUBIANA, R. (Hrsg.) The Hand.* Philadelphia: WB Saunders Company.
- [34] VAN RIJSSEN, A. L., GERBRANDY, F. S., TER LINDEN, H., KLIP, H. & WERKER, P. M. 2006. A comparison of the direct outcomes of percutaneous needle fasciotomy and limited fasciectomy for Dupuytren's disease: a 6-week follow-up study. *The Journal of hand surgery*, 717-25.
- [35] VAN RIJSSEN, A. L., TER LINDEN, H. & WERKER, P. M. 2012. Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial on Treatment in Dupuytren's Disease: Percutaneous Needle Fasciotomy versus Limited Fasciectomy. *Plastic and reconstructive surgery*, 129, 469-77.
- [36] WALDNER-NILSSON, B. 2009. Morbus Dupuytren. *In: WALDNER-NILSSON, B. (Hrsg.) Handrehabilitation: Für Ergo- und Physiotherapeuten. Band 1: Grundlagen, Erkrankungen.* Heidelberg: Springer.
- [37] WENTE, M. N., SEILER, C. M., UHL, W. & BUCHLER, M. W. 2003. Perspectives of evidence-based surgery. *Digestive surgery*, 20, 263-9.
- [38] WORRELL, M. 2012. Dupuytren's Disease. *Orthopedics*, 35, 52-60.

5.2 Stellungnahme des Professors Dr. med. Hisham Fansa, MBA

Datum	15.02.2012
Stellungnahme zu	Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Hisham Fansa, MBA Klinik für Plastische, Wiederherstellungs- und Ästhetische Chirurgie, Handchirurgie Klinikum Bielefeld Mitte; Teutoburgerstr 50; 33604 Bielefeld; hisham.fansa@klinikumbielefeld.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Professors Dr. med. Hisham Fansa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Nomenklatur: An der Hand sprechen wir im Deutschsprachigen Raum von Aponeurose, damit handelt es sich um partielle Aponeurektomien (PA) oder perkutane Nadelaponeurotomien (PNA).</p> <p>In der Dossierbewertung fehlt eine klare Stratifizierung der operativen und der minimal invasiven Verfahren für die Behandlung der Dupuytren Kontraktur. Dies hätte ein Vertreter der AWMF-Fachgesellschaft für Handchirurgie (Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie, DGH) erbringen können. Die im Dossier getätigten Aussagen zur PNA sind so nicht haltbar.</p> <p>Die unter Literaturstelle 15 angegebene Leitlinie der DGH sagt klar aus, dass bei perkutaner und subkutaner Durchtrennung der Kontrakturstränge die Gefahr von Rezidiven und Nervenverletzungen groß ist. Desweiteren sei darauf hingewiesen, dass es keine AWMF-Leitlinie zu Morbus Dupuytren gibt, so dass hier keine konsentierten Daten vorliegen.</p> <p>Die von den Autoren unter 9 angegebene Literatur von van Rijssen et al. legt dar, dass 5 Jahre nach PNA 84,9 % Rezidive vorliegen gegenüber der PA mit 20,9 %. Damit ist klar, dass bei Indikationsstellung einer invasiven Therapie für die Stadien 1 und 2 nach Tubiana für den normalen, mit der Hand arbeitenden Menschen die PA die Methode der Wahl ist. Die bisherigen klinischen Daten sowie die Studien zur Collagenase zeigen, dass die Collagenaseinjektion eine deutlich geringere Rezidivrate hat, als die PNA. Damit muss bei einer Kosten-Nutzen Bewertung für die Stadien I und II nach Tubiana die Collagenaseinjektion mit der PA verglichen werden. Damit ergeben sich</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA aufgrund der Kriterien der Verfahrensordnung festgelegt. Bei einer möglichen Auswahl zwischen operativen Behandlungsoptionen wurde das für den jeweiligen Schweregrad der Erkrankung angemessene Verfahren mit der geringsten Belastung der Patienten gewählt. Um eine objektiven Einteilung der Kontraktur zu ermöglichen, wurde die Einteilung des Schweregrades nach der Skala von Tubiana (Tubiana 1986) herangezogen.</p> <p>Da kaum valide Daten zur Rezidivrate der Verfahren zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur vorliegen, wird die Planung, Durchführung und Auswertung von Studien zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Erkrankung nach operativer bzw. medikamentöser Behandlung vom G-BA ausdrücklich befürwortet.</p>

Stellungnehmer: Professors Dr. med. Hisham Fansa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>andere Bewertungsmaßstäbe. Man sollte die Collagenaseinjektion indikationsabhängig (Stad. II bis IV nach Tubiana) bei einem Einzel- oder einem „Doppelstrang“ anwenden und die Rezidivrate über einen Zeitraum von 2-5 Jahren beobachten.</p> <p>Literaturstelle 29 ist für eine Bewertung eines solchen Medikaments nicht adäquat, da unveröffentlichte Daten nicht nachvollziehbar sind.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen

Datum	21.02.2012
Stellungnahme zu	Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum (Xiapex)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC) Langenbeck-Virchow-Haus Luisenstraße 58-59 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Grundsätzliche Anmerkung:

Eine elektronische Übermittlung der zitierten Literatur im Volltext (s. Anforderung im Rahmen der Vorlage Anlage III) kann und darf im Rahmen dieser Stellungnahme zu unserem Bedauern aufgrund des Gesetzes über Urheberrecht und verwandte Schutzrechte (Urheberrechtsgesetz) §53 nicht erfolgen. Bekannterweise würden wir in diesem Fall einen Straftatbestand erfüllen. Daher greifen wir weitestgehend auf die Nennung der im Dossier und der entsprechenden Dossierbewertung zitierten Literatur zurück und werden die darüber hinaus gehenden Literaturstellen lediglich zitieren. Laut Urheberrechtsnovelle vom 22.12.2011 sehen wir zu diesem Vorgehen keine Alternative.

Stellungnehmer: DGPRÄC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zum Nutzen und Zusatznutzen von mikrobieller Collagenase aus Clostridium histolyticum (Xiapex)</p> <p>Stellenwert der Injektionsbehandlung mit Collagenase Die Injektionsbehandlung mit mikrobieller Collagenase aus Clostridium histolyticum stellt aus fachärztlicher Sicht eine neue Therapieoption für die Behandlung der Dupuytren`schen Kontraktur dar. In der chirurgischen Praxis kommt es immer wieder vor, dass betroffene Patienten wegen der damit verbundenen Risiken und Unannehmlichkeiten (Schmerzen, längere Rekonvaleszenzzeit mit Arbeitsausfall...) zögern, sich einer Operation zu unterziehen und sich erst mit fortschreitendem Krankheitsverlauf und steigendem Leidensdruck im mittleren Stadium der Erkrankung zu einer Operation</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA aufgrund der Kriterien der Verfahrensordnung festgelegt. Bei einer möglichen Auswahl zwischen operativen Behandlungsoptionen wurde das für den jeweiligen Schweregrad der Erkrankung angemessene Verfahren mit der geringsten Belastung der Patienten gewählt. Um eine objektiven Einteilung der Kontraktur zu ermöglichen, wurde die Einteilung des Schweregrades nach der Skala von Tubiana (Tubiana 1986) herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DGPRÄC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>entschließen.</p> <p>Die Injektionsbehandlung der Collagenase eröffnet dem Handchirurgen die Möglichkeit, solchen Patienten eine Therapieoption anzubieten, die eine Operation ablehnen, z. B. aufgrund der mit einem derartigen Eingriff verbundenen Risiken oder anderen allgemeinen OP-Risiken und somit unbehandelt blieben.</p> <p>Das Arzneimittel Xiapex ist seit Mai 2011 in Deutschland verfügbar und wird von der Firma Pfizer vertrieben. Die Injektionstherapie erfordert einen grundlegenden Wechsel der handchirurgischen Therapieregime bei der Dupuytren`schen Kontraktur und ist in der Routinepraxis noch nicht etabliert. Zudem ist der Stellenwert der Behandlung mit Collagenase in diesem frühen Stadium der Verfügbarkeit noch nicht in entsprechenden Leitlinien der plastisch-chirurgischen bzw. handchirurgischen Fachgesellschaften wissenschaftlich bewertet und verankert.</p> <p>Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 01.02.2012</p> <p>Seit 2011 gelten für neue Arzneimittel die Bedingungen des Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetzes (AMNOG), nach denen die Hersteller neuer Arzneimittel den Nutzen und Zusatznutzen gegenüber einer Vergleichstherapie nachweisen müssen. Das hierzu von Pfizer eingereichte Dossier und das dazugehörige Gutachten des IQWiG wurden am 01.02.12 im Internet veröffentlicht. Grundsätzlich stimmen</p>	<p>Für Collagenase wurde eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – nicht eine Kosten-Nutzen-Bewertung § 35b SGB V durchgeführt. Bei der Gegenüberstellung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden nur die direkten (Arzneimittel)Kosten und zusätzliche Kosten, die durch Maßnahmen entstehen, deren zwingende Notwendigkeit der Durchführung sich direkt aus der Fachinformation ableiten lässt,</p>

Stellungnehmer: DGPRÄC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wir der Nutzenbewertung zu. Zu den Auswertungen und Bewertungen des Institutes nehmen wir im folgenden Stellung.</p> <p>Wir geben zur Kenntnis, dass einige Ausführungen in der Bewertung des Institutes an der heutigen handchirurgischen und plastisch-chirurgischen Praxis vorbeigehen. Dies betrifft beispielsweise die strikte Orientierung der Therapiewahl an den Tubiana-Stadien bei der Wahl der Vergleichstherapie. Hierbei handelt es sich aus unserer Sicht eher um eine theoretische – weil einfach messbare – als für die praktisch ärztliche Tätigkeit handlungsleitende Einteilung der Erkrankung. Manche Patienten verlangen bereits bei einem geringeren Neigungswinkel des Fingers, andere bei einem größeren, nach einer Behandlung.</p> <p>In den Gutachten wird an verschiedenen Stellen der Auswertung kritisiert, dass Pfizer keine Daten oder Studien vorgelegt hat, die den Zusatznutzen im Vergleich zu den benannten Komparatoren, insbesondere die perkutanen Nadelfasziotomie vorgelegt hat.</p> <p>Es ist richtig, dass die Datenlage zu der Injektionstherapie mit Collagenase begrenzt ist. So liegen im Wesentlichen nur die zur Zulassung vorgelegten randomisierten, kontrollierten Studien gegen Placebo vor.</p> <p>Die vergleichende Untersuchung dieses Arzneimittels mit operativen Verfahren stellt bezüglich Untersuchungsdesign und Datenauswertungen eine besondere Herausforderung dar und muss vor Einführung dieses Medikamentes für die Zukunft geplant werden. Dabei fehlen z.Z. vergleichende Untersuchungen zur Dauer der Rezidivfreiheit</p>	<p>berücksichtigt. Ökonomische Modellierungen sind für eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht relevant.</p>

Stellungnehmer: DGPRÄC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und zur Rezidivrate nach dieser Injektionstherapie im Vergleich zur Resektionstherapie und insbesondere zu der alleinigen perkutanen Nadelfasziotomie.</p> <p>Ebenfalls bisher ungeklärt ist die Frage der immunologischen Langzeit-Reaktion auf die Behandlung mit Xiapex, da durch die Collagenasewirkung und Resorption der Abbauprodukte hier quasi ein Impfvorgang mit unbekannter immunologischer Folgereaktion stattfindet.</p> <p>Aus den genannten Gründen ist vor einer Kosten-Nutzen-Analyse dieses Medikamentes die Klärung der Frage nach der Wirksamkeit im Vergleich zu den operativen Methoden der partiellen bzw. kompletten Fasziektomie und insbesondere der perkutanen Nadelfasziotomie schlüssig zu beantworten. Insbesondere sollte diese Antwort in Hinsicht auf die Rezidivrate und deren zeitlichem Abstand zu dem erfolgten Eingriff bzw. zu der erfolgten Injektion gegeben werden können. Außerdem ist die Abklärung der immunologischen Langzeitwirkung dringend erforderlich.</p> <p>Zusatznutzen operations- oder stationersetzender Behandlungsmöglichkeiten</p> <p>Die Operation der Hand erfordert eine hohe ärztliche Kompetenz und Qualifikation, die durch intensive Maßnahmen der Aus- und Weiterbildung gewährleistet wird. Durch erfolgreich durchgeführte Operationen können die komplexen Funktionalitäten der Hand erhalten und beispielsweise Arbeitsunfähigkeit verkürzt und die Berufs- und</p>	<p>Da kaum valide Daten zur Rezidivrate der Verfahren zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur vorliegen, wird die Planung, Durchführung und Auswertung von Studien zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Erkrankung nach operativer bzw. medikamentöser Behandlung vom G-BA ausdrücklich befürwortet.</p>

Stellungnehmer: DGPRÄC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erwerbsfähigkeit o. a. erhalten werden. Die deutschen Handchirurgen sind sich ihrer großen Verantwortung für die Patienten bewusst.</p> <p>Umso überraschender ist es, dass das IQWiG-Institut bei der Bewertung der Injektionstherapie an keiner Stelle auf den Umstand verweist, dass mit der partiellen und kompletten Fasziektomie – wie bei jeder chirurgischen Maßnahme – Risiken wie Infektionen, Verletzungen der Nervenleitungen oder Gefäße und Komplikationen bei der Heilung, usw. verbunden sind. Insbesondere die Möglichkeit, dass Kollagenase außer der durch den Morbus Dupuytren befallenen - und daher als Therapieziel zu behandelnden - Strukturen auch andere Gewebe in der Hand schädigen kann, die unmittelbar in der Nachbarschaft liegen, ist bei der bisherigen Vermarktung noch nicht hinreichend dargestellt worden.</p> <p>Ausmaß der Invasivität und Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Komplikationen schätzen wir bei der Injektionstherapie durch einen handchirurgisch versierten Arzt (im Mittel zwei Injektionen erscheinen dabei nach ersten Erfahrungen als ausreichend) u.U. als geringer ein. Auch wenn dieser Vorteil bisher nicht durch vergleichende Studien belegt ist, ist dieser Vorteil aus ärztlicher Sicht im Augenblick zunächst anzunehmen.</p> <p>Das geringere Ausmaß an Invasivität der Behandlung mit Collagenase durch einen Handchirurgen ist darüber wahrscheinlich mit kürzeren Behandlungszyklen, kürzerer Arbeitsunfähigkeit nach einer Behandlung und geringerer Komplikationshäufigkeit verbunden, was aber bisher nur spekulativ ist und insbesondere für die früheren Stadien gelten dürfte,</p>	

Stellungnehmer: DGPRÄC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die noch gar nicht einer operativen Behandlung zugeführt werden.</p> <p>Im Vergleich zur perkutanen Nadelfasziotomie ergeben sich jedoch in Bezug auf postoperative Arbeitsunfähigkeit, eher geringerer Behandlungszyklus (eine und nicht zwei „Injektionen“, sowie direktes Aufdehnen bei der PNF und geringe Komplikationshäufigkeit) eher leichte Vorteile zugunsten der PNF. Allerdings steht das Langzeitergebnis im Vergleich von beiden Methoden Kollagenase vs. PNF noch aus und hierzu sind aktuell noch keine Daten vorhanden.</p> <p>Ein soeben erschienener Artikel im PRS (1) vergleicht die Fünf-Jahres-Ergebnisse der partiellen Fasziektomie mit der perkutanen Nadelfasziotomie. In der Diskussion der Ergebnisse werden auch die Vergleiche mit Studien bzgl. der Langzeitergebnisse des Rezidives mit der Kollagenase-Behandlung angeführt. Die Autoren kommen zum Ergebnis, dass die partielle Fasziektomie die besseren Langzeitergebnisse als die perkutane Nadelfasziotomie bringt. Der Vergleich mit anderen Studien (2,3) und den dort angelegten Kriterien bzgl. der Beurteilung auf das Rezidivrisiko lässt keinen Vorteil der Kollagenase-Behandlung im Vergleich zur perkutanen Nadelfasziotomie erkennen. Der Vergleich mit der operativen Behandlung ergibt ein dtl. besseres Ergebnis für die partielle Fasziektomie.</p> <p>Die Veröffentlichung von Watt (3) lässt allenfalls eine Tendenz für eine hohe Rezidivquote nach Kollagenase-Behandlung erkennen, bei sehr kleiner Fallserie (n=8) bei jedoch langer Nachuntersuchungszeit (8 Jahre).</p>	

Stellungnehmer: DGPRÄC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Placebokontrollierte Studie von Hurst (2) hat eine gute Evidenzlage für die Injektionsrisiken (n=204), erlaubt jedoch keine Aussage zur Rezidivquote angesichts der Nachuntersuchungszeit (30 Tage).</p> <p>Die Placebokontrollierte Studie von Badalamente (n=23) (4) dient im Wesentlichen der Untersuchung der Risiken und nicht der Nutzen bei einer Nachuntersuchungszeit von zwei Jahren. Hier wird von einer geringen Rezidivquote gesprochen, die in Zahlen ausgedrückt jedoch 19% (5/27) beträgt: "All of the 54 successfully treated joints were followed up for 12 months, and 27 (50%) were followed up for 24 months. Over the 24-month follow-up period after the last injection, 4 PIP and 1 MCP joint had a recurrence." Bis zu drei Kollagenase-Injektionen lassen sich jedoch nicht nur durch ein geringes Risiko rechtfertigen, sondern sollten auch einen hohen Nutzen im Vergleich mit einer einmaligen und kostengünstigen Nadelfasziotomie aufweisen. Die Arbeit aus der holländischen Arbeitsgruppe van Rijssen(1) ermöglicht einen Therapievergleich (n=93; follow-up: 5 Jahre). In keiner der bisherigen Studien wurde auf die immunologische Langzeitwirkung eingegangen.</p> <p>Kosten der Therapie</p> <p>Die in der Nutzungsbewertung angegebene Fragen bzgl. der Zahlen der PNF ist nachvollziehbar. Da jedoch die PNF (OPS 5-842.1) nur in den allerseltensten Fällen stationär durchgeführt werden könnte, da lt.</p>	<p>Den Kostenberechnungen des Beschlusses lagen die folgenden Angaben zu Grunde:</p> <p>Die Kosten der chirurgischen Verfahren wurden aufgrund der ärztlichen Gebührenordnungspositionen (GOP) für den bundeseinheitlichen Punktwert von 0,035048 € ermittelt.</p> <p>1. PNF: Perkutane Fasziotomie der Hohlhand und der Finger mit dem OPS Kode 5-842.1</p>

Stellungnehmer: DGPRÄC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ambulanter Op-Katalog Kategorie 1-Eingriff, müssen hierfür erhebliche internistische Zusatzerkrankungen vorliegen um gegenüber dem Kostenträger und MDK einen stationären Aufenthalt begründen zu können. Damit werden die allermeisten der DRG-Fälle auf eine ausgedehntere operative Behandlung des Dupuytren zurückzuführen sein. Die meisten „ein-Finger-Eingriffe“ beim Dupuytren fordern inzwischen eine ambulante Operation.</p> <p>Die Kosten der PNF belaufen sich im ambulanten Bereich je nach Bundesland und vorhandenen Strukturverträgen auf ca. 250 € (C1-Eingriff nach EBM, 2695 Punkte mal 3,5 Cent bundeseinheitlicher Punktwert und zusätzlich postoperative Überwachung und Nachbehandlung und je nach Patient evtl. Anästhesie (2740 Punkte). Die dafür evtl. notwendige hausärztliche Anästhesie-Vorbereitung ergibt 840 bis 1165 Punkte (je nach Alter des Patienten) und evtl. für die Nachbehandlung 440Punkte.</p> <p>Die Nachbehandlung ist der der Collagenase-Nachbehandlung vergleichbar, mit Tragen einer Nachtschiene für 6-12 Wochen und evtl. Handtherapie. Die Nachbehandlung bei partieller Fasziektomie ist als aufwändiger einzustufen mit vermehrt notwendiger Handtherapie; oft werden hier jedoch auch ausgedehntere Befunde (Tubiana-Stadium 3-4) behandelt,</p> <p>Vor Abklärung der o.g. Fragestellungen bzgl. der vergleichbaren Langzeitwirkung ist aber der wirkliche Zusatznutzen dieser Methode nicht evident.</p>	<p>Operative Leistung – Kategorie C1: GOP 31121 - 2695 Punkte</p> <p>Postoperative Überwachung durch den Operateur: GOP 31502 – 730 Punkte</p> <p>Postoperativer Behandlungskomplex (Operateur): GOP 31615 – 295 Punkte</p> <p>Anästhesie: GOP 31821 – 2740 Punkte</p> <p>OP - Vorbereitung Hausarzt (40 bis 59 Jahre alter Patient):: GOP 31012 – 1060 Punkte</p> <p>Präoperative Untersuchung: GOP 05310 – 505 Punkte</p> <p>Summe: 8025 Punkte x 0,035048 Euro/Punkt = 281,26 Euro</p> <p>2. PF: Operation an Faszien der Hohlhand und der Finger, Fasziektomie partiell, Hohlhand isoliert mit dem OPS Kode 5-842.2</p> <p>Operative Leistung – Kategorie C2: GOP 31122 - 4360 Punkte</p> <p>Postoperative Überwachung durch den Operateur: GOP 31503 – 1450 Punkte</p> <p>Postoperativer Behandlungskomplex (Operateur): GOP 31615 – 295 Punkte</p> <p>Anästhesie: GOP 31822 – 3555 Punkte</p> <p>OP - Vorbereitung Hausarzt (40 bis 59 Jahre alter Patient): GOP 31012 – 1060 Punkte</p> <p>Präoperative Untersuchung: GOP 05310 – 505 Punkte</p> <p>Summe: 11225 Punkte x 0,035048 Euro/Punkt = 393,41 Euro</p>

Stellungnehmer: DGPRÄC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literatur:

- 1) Annett L. van Rijssen, Five-Year Results of a Randomized Clinical Trial on Treatment in Dupuytren's Disease: Percutaneous Needle Fasciotomy versus Limited Fasciectomy, PRS, Feb 2012, 469-477
- 2) Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, et al. Injectable collagenase Clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. N Engl J Med. 2009;36:968–979.
- 3) Watt AJ, Curtin CM, Hentz VR. Collagenase injection as nonsurgical treatment of Dupuytren's disease: 8-year followup. J Hand Surg Am. 2010;35:534–539, 539.e1.
- 4) Badalamente MA, Hurst LC. Efficacy and Safety of Injectable Mixed Collagenase Subtypes in the Treatment of Dupuytren's Contracture. The Journal of Hand Surgery / Vol. 32A No. 6 July–August 2007, 767-774.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.02.2012
Stellungnahme zu	Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum/Xiapex®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios/Inna Dabisch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vfa	<p>Einführung</p> <p>Am 01. Februar 2012 ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen erstellte Nutzenbewertung für die Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum (Xiapex®) der Pfizer Pharma GmbH zur Behandlung von Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur veröffentlicht worden. Laut IQWiG-Bewertung sei der Zusatznutzen von Collagenase gegenüber den bisherigen Behandlungsmethoden nicht belegt. Die Begründung hierfür ist die Nichtvorlage von Daten seitens des pharmazeutischen Unternehmens. Die Dupuytren'sche Kontraktur ist eine Erkrankung der Hand, bei der die Verdickungen und Verhärtungen an den Bindegewebsfasern in der Handinnenseite zur Krümmung von Fingern und erheblicher Einschränkung der Bewegungsfunktionalität führen. Bisher konnte diese Erkrankung nur mittels operativer Eingriffe behandelt werden. Die mikrobielle Collagenase ist der erste Wirkstoff, der als lokale Injektion in die betroffene Handstelle innerhalb von kurzer Zeit zu einer Zersetzung von verdickten und verhärteten Bindegewebsfasern und einer Wiederherstellung der Elastizität und Bewegungsfreiheit der Finger führt. Die vom G-BA erfolgte Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde in Abhängigkeit von unterschiedlichen Krankheitsstadien durchgeführt. Für das kontrakturfreie Anfangsstadium N legte der GBA "keine Therapie" als Vergleichstherapie fest. Bei den Stadien N/I, I und II ein minimal-invasives Verfahren, die perkutane Nadelfasziotomie (PNF), bei den Stadien III und IV eine</p>	

	<p>Operation an der offenen Hand, die partielle Fasziektomie (PF) oder, sofern die PF bei den Betroffenen kontraindiziert ist, ebenfalls die PNF. In der Vorgehensweise des pharmazeutischen Herstellers sieht das IQWiG in seiner Nutzenbewertung eine Abweichung von der G-BA Empfehlung zur Vergleichstherapie. Nur zu einer Teilpopulation im Stadium III/IV sei der Hersteller der empfohlenen Vergleichstherapie gefolgt. Allerdings handele es sich hier nur um einen indirekten Vergleich, da keine Studien zum Vergleich von Collagenase und partieller Fasziektomie existieren würden. Ersatzweise wurden vom Hersteller Daten aus einem indirekten Vergleich vorgelegt. Die Rechtsverordnung zum AMNOG sieht die Möglichkeit ausdrücklich vor, einen Zusatznutzen</p> <p>mittels indirekter Vergleiche zu belegen. Das IQWiG stuft jedoch die vom Hersteller vorgelegten Daten als ungenügend bzw. nicht vorhanden ein. Somit sei der Zusatznutzen für die mikrobielle</p> <p>Collagenase (Xiapex®) nicht belegt. Es ist davon auszugehen, dass eine belastbare Datensituation für indirekte Vergleiche oft erst zu einem späteren Zeitpunkt gewährleistet werden kann und somit nicht im Rahmen der frühen Nutzenbewertung immer vollständig verfügbar sein wird. Bei der mikrobiellen Collagenase (Xiapex®) handelt es sich um eine doppelte Innovation. Zum einen wird im Hinblick auf die Interventionsmethode eine patientenschonende Behandlung ermöglicht. Somit würde der Einsatz von aufwendigen operativen Methoden, die in der Regel mit komplikationsbehafteter Wundheilung (u.a. Infektion, Keloidbildung) einhergehen, entfallen. Zum anderen führt die heilende Collagenase-Wirkung auf das erkrankte Bindegewebe bei einer verkürzten Therapiedauer zu einer erheblichen Verbesserung des Krankheitsstatus und Wiederherstellung der Bewegungsfunktion bei Patientinnen und Patienten.</p> <p>Im Weiteren wird auf einzelne Aspekte detailliert eingegangen.</p>	
vfa	<p>1.1 Verlauf des Projektes</p> <p>Im Rahmen der seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-</p>	

	<p>fachlichen Berater und Patientenvertreter eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen. Sowohl die Auswahl der Fragen durch das IQWiG als auch die Antworten dieser externen Personen beinhalten zwangsläufig ein subjektives Moment, welches den Gang der Nutzenbewertung beeinflussen kann. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p> <p>Bei der medizinisch-fachlichen Beratung wird Herr Reinhart T. Grundmann aus Burghausen als Experte angegeben. Den Angaben des IQWiG ist allerdings nicht die Einrichtung zu entnehmen, für die der genannte medizinisch-fachliche Berater tätig ist.</p>	
vfa	<p>2. Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG moniert, dass der Hersteller seine Abweichung von den vom G-BA festgelegten Vergleichstherapien nach Aufteilung des Anwendungsgebietes in Tubiana-Stadien der Dupuytren'schen Kontraktur nicht ausreichend begründet.</p> <p>Hierzu ist anzumerken, dass diese Aufteilung des Anwendungsgebiets und die Definition unterschiedlicher Vergleichstherapien zu hinterfragen ist, da die Mikrobielle Collagenase laut Zulassung und Fachinformation zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang zugelassen ist. Eine Unterteilung des Anwendungsgebietes erfolgt in diesem Rahmen nicht und die seitens des G-BA vorgenommene Unterteilung führt zwangsläufig zu einer Situation, zu welcher die vorhandene keine Antworten für die entsprechenden</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA aufgrund der Kriterien der Verfahrensordnung festgelegt. Bei einer möglichen Auswahl zwischen operativen Behandlungsoptionen wurde das für den jeweiligen Schweregrad der Erkrankung angemessene Verfahren mit der geringsten Belastung der Patienten gewählt. Um eine objektiven Einteilung der Kontraktur zu ermöglichen, wurde die Einteilung des Schweregrades nach der Skala von Tubiana (Tubiana 1986) herangezogen.</p>

	<p>Subpopulationen liefern kann. Von den vier jeweils nach dem Tubiana-Stadium aufgeteilten Gruppen kann nur zum Stadium III und IV ohne Kontraindikation für eine partielle Fasziektomie entsprechende Evidenz in Studien ausfindig gemacht werden und zwar nur über einen nicht adjustierten indirekten Vergleich. Aber selbst für diesen Fall bietet die Studienlage nur Aussagen zu einem einzelnen Endpunkt, der allerdings nicht in den Studien mit Collagenase erhoben wurde. Die vom Unternehmen zusätzlich eingereichten Ergebnisse aus nichtrandomisierten Studien zur Partiellen Fasziektomie bezüglich Rezidiv- und Komplikationsrate werden nicht vom IQWiG in seiner Nutzenbewertung einbezogen.</p> <p>An vorliegendem Beispiel zeigt sich erneut das Dilemma einer frühen Nutzenbewertung und der (nicht) vorhandenen Datenlage. Wenn durch die Aufteilung des Anwendungsgebietes keine belastbare Evidenz vorgelegt werden kann, weil sich die entsprechenden – von den Zulassungsbehörden anerkannten – Zulassungsstudien auf das gesamte Anwendungsgebiet beispielsweise beziehen bzw. andere Komparatoren verwenden und wie im vorliegenden Fall keine Studien mit einem gemeinsamen Brückenkomparator zur Durchführung (adjustierter) indirekter Vergleiche ausfindig gemacht werden können, ist die Aufteilung des Anwendungsgebietes durch den G-BA schon aus rein methodischen Gründen zu hinterfragen, um das Verfahren nicht ad absurdum zu führen.</p> <p>Die Zusammenfassung des IQWiG, es läge für keine der 4 Fragestellungen – hier sind die durch den G-BA aufgeteilten Anwendungsgebiete mit jeweils unterschiedlichen Vergleichstherapien gemeint – eine relevante Studie und somit auch kein verwertbarer indirekter Vergleich vor und damit gäbe es für keine der 4 Patientengruppen einen Beleg für einen Zusatznutzen zeigt eindeutig auf, dass die Aufteilung des Anwendungsgebietes nicht für die frühe Nutzenbewertung dieser Intervention zielführend ist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie

Datum	21.02.2012
Stellungnahme zu	Mikrobielle Collagenase aus Clostridium hist., XIAPEX
Stellungnahme von	DGH (Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Grundsätzliche Anmerkung:

Eine elektronische Übermittlung der zitierten Literatur im Volltext (s. Anforderung im Rahmen der Vorlage Anlage III) kann und darf im Rahmen dieser Stellungnahme zu unserem Bedauern aufgrund des Gesetzes über Urheberrecht und verwandte Schutzrechte (Urheberrechtsgesetz) §53 nicht erfolgen. Bekannterweise würden wir in diesem Fall einen Straftatbestand erfüllen. Daher greifen wir weitestgehend auf die Nennung der im Dossier und der entsprechenden Dossierbewertung zitierten Literatur zurück und werden die darüber hinaus gehenden Literaturstellen lediglich zitieren. Eine einzige Literaturstelle (Denkler 2010) können wir als Volltextversion elektronisch beifügen, da diese Veröffentlichung in einem Open Access Journal erfolgte. Laut Urheberrechtsnovelle vom 22.12.2011 und in Absprache mit der Geschäftsstelle der AWMF sehen wir zu diesem Vorgehen keine Alternative.

Stellungnehmer: Für die Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie, Dr. Richarda Böttcher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Grundsätzlich stimmt die Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie der Bewertung des IQWiG zu, dass ein Zusatznutzen bei der Anwendung von Collagenase gegenüber den zitierten Therapieformen nicht nachgewiesen werden kann. Diese Zustimmung beruht aber ebenso wie wesentliche Teile des vom pU vorgelegten Dossiers und der Dossierbewertung des IQWiG auf Annahmen, unvollständigen Daten und relativ willkürlichen Voraussetzungen. Hinzu kommt die begrenzte Datenlage neu zugelassener Fertigarzneimittel (1). Hochgradig problematisch werden differenzierte Vergleiche, wenn die sogenannte Standardtherapie ebenfalls nicht eindeutig zu bewerten ist.</p> <p>Die Entwicklung der operativen Therapie des Mb. Dupuytren (z.B. die als Vergleichstherapie aufgeführte partielle Fasziektomie) beruht auf kontinuierlichem, aufgrund klinischer Erfahrungen und langfristigen Ergebnissen bei Kohortenstudien gewonnenem Erkenntnisgewinn. Eine evidenzbasierte Überprüfung der operativen Therapie mit</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA aufgrund der Kriterien der Verfahrensordnung festgelegt. Bei einer möglichen Auswahl zwischen operativen Behandlungsoptionen wurde das für den jeweiligen Schweregrad der Erkrankung angemessene Verfahren mit der geringsten Belastung der Patienten gewählt. Um eine objektiven Einteilung der Kontraktur zu ermöglichen, wurde die Einteilung des Schweregrades nach der Skala von Tubiana (Tubiana 1986) herangezogen.</p> <p>Auf Grund der Formulierung der Fachinformation: „Xiapex ist indiziert zur Behandlung einer Dupuytren’schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang.“ ist eine Behandlung von Patienten ohne Kontraktur mit Collagenase möglich.</p> <p>Bei Patienten mit tastbaren Knoten oder Strängen (Tubiana Stadium N) ohne Funktionseinschränkung der Finger besteht nur in Ausnahmefällen eine unmittelbare Behandlungsnotwendigkeit, so dass</p>

Stellungnehmer: Für die Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie, Dr. Richarda Böttcher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>differenzierten Aussagen zur Komplikationshäufigkeit oder auch Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit von den jeweiligen Schweregraden liegt nicht vor. Nachgewiesen ist dagegen die deutlich erhöhte Komplikationsrate bei Rezidivoperationen. Die veröffentlichten Gesamtkomplikationsraten liegen in verschiedenen, meist retrospektiven Untersuchungen zwischen 3,6% und 39,1% (2), differieren also um den Faktor 10.</p> <p>Für die perkutane Nadelfasziotomie als weitere genannte zweckmäßige Vergleichstherapie, die in den letzten Jahren eine erneute zunehmende Beachtung gefunden hat, ist die Datenlage noch deutlich unsicherer. Neu vorgelegt wurde nun eine prospektive randomisierte Studie (Evidence-Level 2), die fünf-Jahres Resultate der perkutanen Nadelfasziotomie gegen die partielle Fasziektomie auswertet (3). Auch hier erfolgte keine Differenzierung der Studienpopulation nach der Klassifikation nach Tubiana. Die perkutane Nadelfasziotomie wies dabei 84,9% Rezidivrate gegenüber 20,9% bei der partiellen Fasziektomie mit einem deutlich früheren Auftreten nach.</p> <p>Die gesamte Studienlage zur Therapie des Mb. Dupuytren erlaubt daher nach Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie keine Zuordnung der oben genannten Therapien zu den einzelnen Krankheitsstadien nach Tubiana als sogenannte zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Begleitfaktoren (Notwendigkeit einer Narkose oder erweiterten regionalen Anästhesie bei der partiellen Fasziektomie, perioperative Komplikationshäufigkeiten bis hin zu nosokomialen Infektionen) und die damit verbundenen Komplikationsmöglichkeiten finden keine Berücksichtigung. Damit muss die der Bewertung zugrundeliegende Therapiezuordnung zu sogenannten Tubiana-Stadien in Frage gestellt werden.</p>	<p>vom G-BA für diese Patientengruppe keine operative Behandlungsoption als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde.</p> <p>Die Auswahl der perkutanen Nadelfasziotomie (PNF) für die Dupuytren'sche Kontraktur, Stadien N/I, I und II nach Tubiana (Kontraktur $\leq 90^\circ$) beruht u.a. darauf, dass in verschiedenen europäischen Leitlinien und Veröffentlichungen (Van Rijssen 2011, NICE 2003, Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie Leitlinien Dupuytren'sche Kontraktur 2012, BSSH 2012) angeführt wird, dass die PNF bis zum Tubiana-Stadium II vergleichbar effektiv ist wie die deutlich invasivere partielle Fasziektomie (PF).</p>

Stellungnehmer: Für die Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie, Dr. Richarda Böttcher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die derzeitige Datenlage erlaubt in Bezug auf Kosten- und Nutzenanalysen, Langzeitwirkungen und Zusatznutzen keine abschließende Bewertung. Dies ist nur durch entsprechende kontrollierte Studien zu erbringen. Das zugrundeliegende Dilemma des Vergleichs einer operativen (part. Fasziektomie) oder auch sogenannten minimal-invasiven Therapiemethode mit begrenzter Indikation (perkutane Nadelfasziotomie) mit einer neu entwickelten medikamentösen Therapie wird bei ähnlichen Fragestellungen unverändert erneut auftreten.</p>	<p>Da kaum valide Daten zur Rezidivrate der Verfahren zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur vorliegen, wird die Planung, Durchführung und Auswertung von Studien zur Beurteilung des Langzeitverlaufs der Erkrankung nach operativer bzw. medikamentöser Behandlung vom G-BA ausdrücklich befürwortet.</p> <p>Darüber hinaus gilt, dass für Collagenase eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V – nicht eine Kosten-Nutzen-Bewertung § 35b SGB V durchgeführt wurde.</p> <p>Bei der Gegenüberstellung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden nur die direkten (Arzneimittel)Kosten und zusätzliche Kosten, die durch Maßnahmen entstehen, deren zwingende Notwendigkeit der Durchführung sich direkt aus der Fachinformation ableiten lässt, berücksichtigt. Ökonomische Modellierungen sind für eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V nicht relevant.</p>
<p>Ein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zum Vergleich der Rezidivhäufigkeit nach Collagenase-Therapie und der perkutanen Nadelfasziotomie oder auch partiellen Fasziektomie ergibt sich noch aus dem abschließenden Vergleich der Daten aus der oben genannten randomisierten Studie mit publizierten Rezidivraten der Collagenase-Therapie. Demnach wäre die Rezidivrate der Collagenase-Therapie stets höher als bei der partiellen Fasziektomie zu erwarten und im Vergleich zur perkutanen Nadelfasziotomie nicht sicher überlegen (3).</p>	<p>Argument wirkt sich nicht auf die Aussagen zum Zusatznutzen in Beschluss oder Tragenden Gründen aus.</p>

Stellungnehmer: Für die Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie, Dr. Richarda Böttcher

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (entfällt, s.o.)

keine Stellungnahme

Literatur

- 1 Ujeyl M, Schlegel C, Walter S, Gundert-Remy U. Neue Arzneimittel: Verfügbarkeit von Daten zum therapeutischen Stellenwert bei Markteinführung. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(7): 117-23
- 2 Denkler K. Surgical complications associated with fasciectomy for Dupuytren's Disease: a 20-year review of the english literature. Eplasty 2010; 10: e15 (*auch als Volltext im Anhang verfügbar*)
- 3 van Rijssen AL, ter Linden H, Werker PMN. Five-year results of a randomized clinical trial on treatment in Dupuytren's disease: percutaneous needle fasciotomy versus limited fasciectomy. Plast Reconstr Surg 2012; 129(2): 469-477

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

**hier: Mikrobielle Collagenase aus Clostridium
histolyticum**

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 6. März 2012
von 11.00 Uhr bis 12.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Biedermann

Herr Leverkus

Herr Dr. Reimann

Frau Dr. Stürzbecher

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC):**

Frau Dr. Baur

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie (DGH):**

Frau Dr. Böttcher

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Dabisch

Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 11.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Guten Tag! Herzlich willkommen! Ich bitte Sie, Platz zu nehmen. Die Sitze sind ausgeschildert.

Ich begrüße alle Anwesenden. Ich darf mich kurz vorstellen: Mein Name ist Vöcking. Ich bin stellvertretender Ausschussvorsitzender und leite heute diese Anhörung, da Herr Hess zu einem Termin im politischen Bereich gebeten worden ist. Insofern bin ich jetzt der offizielle stellvertretende Vorsitzende. Ich heiße Sie ganz herzlich Willkommen.

Wenn Sie erlauben, würde ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Ich begrüße die Vertreter der Firma Pfizer Deutschland GmbH mit Frau Dr. Stürzbecher, Herrn Dr. Biedermann, Herrn Leverkus und Herrn Dr. Reimann. Für die Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgie begrüße ich Frau Dr. Baur und für die Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie Frau Dr. Böttcher. Als Vertreter des vfa begrüße ich Frau Dabisch und Herrn Dr. Dintsios. – Herzlich Willkommen.

Sie haben die Gelegenheit, noch einmal mündlich zu dem Ihnen bekannten Thema Stellung zu nehmen. Mit der Einladung haben Sie eine gewisse Strukturierung der Anhörung bekommen. Es gibt insgesamt fünf Punkte: Allgemeine Aspekte, zweckmäßige Vergleichstherapie, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen und Therapiekosten. Meine Anregung wäre, dass wir uns in etwa an diese Strukturierung halten. Aber es steht insbesondere natürlich dem Unternehmen Pfizer frei, sich allgemein und umfassend zu äußern und die Themen immer wieder aufzugreifen.

Dann können wir jetzt in diese Anhörung einsteigen. Ich rufe Punkt 1 auf:

Allgemeine Aspekte

Ich richte mich zunächst an die Teilnehmer von Pfizer: Wer möchte einsteigen?

Herr Dr. Reimann (Pfizer Deutschland):

Guten Morgen! Mein Name ist Dr. Thomas Reimann. Ich möchte mich zunächst für die Gelegenheit bedanken, hier im Rahmen der mündlichen Anhörung noch einmal ergänzend zu unserer schriftlichen Stellungnahme etwas zu sagen.

Die Behandlung mit Xiapex[®] ist aus unserer Sicht ein klarer Fortschritt in der Therapie des Morbus Dupuytren, besonders bei ertastbarem Strang und insbesondere auch im Vergleich zur heute ja überwiegend angewandten Behandlung mit Fasziektomie. Wir gehen davon aus, dass neben den augenscheinlichen Vorteilen, zum Beispiel kürzere Behandlungsdauer, keine Narkosenotwendigkeit, geringere postoperative Risiken wie beispielsweise nosokomiale Infektionen und kürzere Arbeitsunfähigkeit, zumindest Anhaltspunkte für einen derzeit nicht quantifizierbaren Zusatznutzen nach dem Nutzenbewertungsverfahren vorliegen. Das Nutzenbewertungsverfahren ist aus unserer Sicht in doppelter Hinsicht Neuland. Zum einen ist es das erste Verfahren, bei dem eine medikamentöse Therapie mit einer nichtmedikamentösen Therapie verglichen wurde. Zum anderen ist das Verfahren auch für das Unternehmen Pfizer Neuland. Xiapex[®] ist das erste Medikament, für das wir nach der Einführung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarkts in dieses Verfahren eingetreten sind.

Zu Punkt eins. Der Vergleich einer medikamentösen mit einer nichtmedikamentösen Therapie ist unserer Einschätzung nach insofern schwierig, als für nichtmedikamentöse Verfahren meist keine oder nur sehr begrenzte Evidenz bezüglich des Nutzens vorliegt. Außerdem ist dieser Fall, dass ein Medikament mit einer nichtmedikamentösen Therapie verglichen wird, unserer Kenntnis nach bisher weder in der Verfahrensordnung noch im Methodenpapier des IQWiG beschrieben. Das IQWiG hat die Bewertung von Xiapex[®] analog zur Nutzenbewertung von Medikamenten, für die es eine medikamentöse Vergleichstherapie gibt, durchgeführt und hat diese Prinzipien bei der Bewertung angewandt.

Zu Punkt zwei. Wir gehen davon aus, dass Pfizer zum Zeitpunkt des Einreichens des Nutzendossiers nicht in der Lage war, objektiv weitere Daten zum Vergleich mit nichtmedikamentösen Verfahren vorzulegen. Ich möchte gleich kurz darstellen, warum. Die Zulassung von Xiapex[®] wurde am 28. Februar 2011 durch die europäische Zulassungsbehörde erteilt. Die klinischen Studien zu

Xiapex® wurden in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden ausschließlich im Vergleich zu Placebo durchgeführt, da es keine medikamentöse Vergleichstherapie gibt und eine Vergleichsstudie gegen chirurgische Intervention seitens des BfArM als nicht durchführbar erachtet wurde. Stattdessen hat uns das BfArM aufgefordert, einen umfassenden Literaturreview zur chirurgischen Therapie vorzulegen, der entsprechend erstellt wurde und Bestandteil des Zulassungsverfahrens ist.

Das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarkts ist, wie allen bekannt ist, am 11. November 2010 im Deutschen Bundestag beschlossen worden und trat bereits am 1. Januar 2011 in Kraft. Zu dieser Zeit liefen bereits die Zulassungsverfahren für Xiapex®, sodass aus unserer Sicht weitere Daten zur Nutzenbewertung objektiv nicht verfügbar waren. Da wir zumindest von Anhaltspunkten für einen Zusatznutzen ausgehen, wollen wir aber aktiv zu einer Verbesserung der Evidenz beitragen. Wir möchten mitteilen, dass derzeit bereits drei Studien laufen: eine Fünfjahreslangzeitstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Xiapex® sowie zwei multizentrische europäische Studien, an denen auch deutsche Zentren beteiligt sind. Bei diesen werden Daten zu Xiapex® und auch zu anderen nichtmedikamentösen Verfahren erhoben, die dann unserer Einschätzung nach einen direkten Vergleich Xiapex® vs. verschiedene chirurgische Verfahren möglich machen werden. Wir sind außerdem bereit, eine randomisierte Studie zum direkten Vergleich von Xiapex® und der partiellen offenen Fasziotomie in Deutschland durchzuführen. Da unserer Ansicht nach bereits Anhaltspunkte für einen derzeit nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vorliegen, wollen wir auf diesem Weg dazu beitragen, die Daten nach den Kriterien der Evidence-based Medicine zu belegen und auch für die Nutzenbewertung vorzulegen. – Danke schön.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Haben Sie ganz herzlichen Dank für die einleitenden Bemerkungen.

Ich würde gern vorab feststellen, dass der Ausschuss heute im Rahmen dieser Anhörung keine Entscheidungen ad hoc treffen wird. Aber ich kann zusichern, dass das, was Sie vortragen, natürlich in die Entscheidungsfindung eingehen wird. Ich erlaube mir trotzdem, ein paar Bemerkungen dazu.

Zunächst einmal zum Thema „nichtmedikamentöse Vergleichstherapie“. Ich will ganz am Rande darauf hinweisen, dass der Gesetz- bzw. Verordnungsgeber das im Grunde erkannt hat. In § 6 Abs. 3 Satz 2 der Verordnung wird das Thema erwähnt. Prinzipiell hat der Verordnungsgeber das schon berücksichtigt; völlig neu ist das Thema also nicht.

Zweite Bemerkung. Beim Thema Studien will ich von mir aus nur darauf hinweisen, dass es eben Entscheidungen des Gesetzgebers gibt. Mit diesen kann man sich kritisch beschäftigen, aber wir müssen natürlich von der Gesetzeslage, so wie sie der Bundestag beschlossen hat, ausgehen.

Dritte Bemerkung. In Bezug auf neue Erkenntnisse, wenn sie denn dann vorliegen sollten, gibt es in dem Gesetz, in der Verfahrensordnung besondere Regelungen. Insofern sage ich: Wir haben das Gesetz und eine entsprechende Verordnung. Diese kann man hinterfragen; aber für uns ist erst einmal die Rechtslage maßgebend. Trotzdem wird das, was Sie sagen, bei der Entscheidungsfindung natürlich berücksichtigt.

Ich frage ganz bewusst den vfa: Gibt es zu dieser allgemeinen einleitenden Positionierung noch eine Bemerkung? – Offensichtlich nicht.

Dann würde ich anregen, Herr Reimann, dass wir, wenn Sie damit einverstanden sind, noch einmal ganz konkret auf Punkt 2 eingehen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- insbes. Auswahl nach dem Schweregrad
- Evidenz für nicht medikamentöse zweckmäßige Vergleichstherapie

Vielleicht wollen Sie noch etwas zum Thema der zweckmäßigen Vergleichstherapie sagen.

Herr Dr. Reimann (Pfizer Deutschland):

Ich möchte noch einmal auf die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Bezug nehmen. Der Vergleich eines medikamentösen mit einem nichtmedikamentösen Verfahren ist immer schwierig, insbesondere bei progredienten Erkrankungen, bei denen es hohe Rezidivraten gibt. Bisher kann – dies ist bekannt – Morbus Dupuytren nur chirurgisch behandelt werden. Die in einigen Artikeln beschriebene Einteilung nach Schweregraden entspricht laut dem, was wir von den Handchirurgen gehört haben, nicht dem klinischen Alltag, da für die Therapieentscheidung wichtige Kriterien, zum Beispiel Alter und Komorbidität der Patienten, nicht deutlich werden. Dies sind jedoch wichtige

Parameter, die angesichts der Narkosenotwendigkeit, aber auch der peri- und postoperativen Komplikationen, zum Beispiel Narkoseunverträglichkeit, nosokomiale Infektionen usw., sehr wichtig bei der Therapieentscheidung sind. Insofern ist unserer Einschätzung nach nicht davon auszugehen, dass die in der Literatur beschriebenen Schweregrade für die Therapieentscheidung in der Klinik relevant sind.

Entsprechend der erteilten Zulassung zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit tastbarem Strang wäre unserer Ansicht nach die offene Fasziektomie die zweckmäßige Vergleichstherapie; das hatten wir auch entsprechend im Dossier abgebildet. Ein weiterer Aspekt ist, dass diese auch das überwiegend eingesetzte therapeutische Verfahren ist.

Es gibt bisher keine Studie, in der Xiapex[®] mit der offenen Fasziektomie verglichen wird. Ein indirekter Vergleich ist wiederum nicht möglich, da für die offene Fasziektomie unserer Einschätzung nach keine placebokontrollierten randomisierten Studien vorliegen. Wir gehen jedoch, wie schon betont, von Anhaltspunkten für einen Zusatznutzen aus und erklären uns bereit, eine Studie zum Vergleich mit der offenen Fasziektomie durchzuführen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Das nehme ich zur Kenntnis. Ich gehe noch einmal auf das anfangs von mir Gesagte zurück. Es geht um die Intention des Gesetzgebers. Danach ist eines klar: Der Gemeinsame Bundesausschuss hat von sich aus keine Amtsermittlungspflicht. Die Bebringungs-, Darlegungs- und Beweispflicht liegt beim pharmazeutischen Unternehmen. Ich will mich jetzt nicht definitiv zu Rechtsfragen äußern, es ging mir nur um die Tendenz, darum, wie ich die Gesetzeslage interpretiere. Wir nehmen das zu Protokoll. Ich habe ja darauf hingewiesen, was im späteren Verlauf des Verfahrens praktisch möglich ist.

Ich frage jetzt Frau Dr. Baur und Frau Dr. Böttcher: Gibt es zu diesen Themen von Ihnen aus noch Bemerkungen, Ergänzungen?

Frau Dr. Böttcher (DGH):

Ja, gerne. Die gesetzlichen Grundlagen sind, wie sie sind, und es besteht sicherlich weitestgehend Einigkeit, dass es zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich ist, in irgendeiner Weise einen Zusatznutzen nachzuweisen. Das gibt die Datenlage nicht her. Insofern kann nur die Zukunft zeigen, wie der Nutzen der Collagenase bewertet wird. Nichtsdestotrotz ist es so, dass die Stadieneinteilung, also der Ansatz, der vom IQWiG bei der Bewertung des Dossiers gewählt worden ist, der chirurgisch gelebten Realität überhaupt nicht entspricht und sich auch nicht in den Studien, die es zur operativen Therapie gibt, widerspiegelt.

Die Therapie richtet sich nach ganz anderen Voraussetzungen. Es geht um die Frage, inwieweit die Funktionalität der Hand gestört ist. Lassen wir also erst einmal die sekundären Faktoren wie Komorbiditäten und Alter des Patienten beiseite. Wenn die Funktionalität der Hand gestört ist, geht es darum, wie nachhaltig sie gestört ist. Das hängt einmal davon ab, welche Gelenke und welche Finger betroffen sind. Wichtig ist aber auch, welches berufliche Umfeld der Patient hat. Das spiegelt sich in dieser Stadieneinteilung überhaupt nicht wider. Das heißt, die Stadieneinteilung nach Tubiana hat mit der Indikation zum gewählten Verfahren nahezu gar nichts zu tun; sie ist rein deskriptiv und dient dazu, sozusagen die gleiche Sprache zu sprechen. Mehr ist es nicht. Sie wird für die therapeutische Entscheidung nicht gewählt. Das spiegelt sich auch in den Studien wider.

Das ist sicherlich das Problematische und Schwierige, wenn man solch ein Dossier bewerten will. Das ist auch bei den Studien, die vielleicht noch anstehen, relativ problematisch. Eine entsprechende Studie zu konzipieren, die auch diese Fragestellungen berücksichtigt, wird extrem schwierig sein. Das Problem wird immer wieder dann auftauchen, wenn man nichtmedikamentöse Verfahren mit medikamentösen Verfahren vergleichen will; denn dafür gibt es keine Studien.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Danke für die Hinweise. Auf der anderen Seite bitte ich um Verständnis, dass sich der Gemeinsame Bundesausschuss natürlich an die Verfahren, die vorgegeben sind, halten muss. Man kann nicht links und rechts daran vorbei; das System ist halt so. Der Verordnungsgeber oder davor der Gesetzgeber müsste dazu erst einmal die Verordnung und das Gesetz ändern. – Frau Dr. Baur.

Frau Dr. Baur (DGPRÄC):

Ich würde noch eines hinzufügen: In meinen Augen ist das Verfahren, mit dem verglichen werden sollte, die perkutane Nadelfasziotomie, da sie in puncto Arbeitsunfähigkeit und Nachbehandlungsdauer mit der Behandlung mit Collagenase vergleichbar ist. Zumindest die Indikation mit dem isolierten Strang in der Hohlhand ist sehr gut vergleichbar. Auch bezüglich der Rezidivraten könnte man einen Vergleich anstellen; aber auch dafür gibt es bisher keine ausreichenden Zahlen. Das eine ist ein sehr viel invasiveres Verfahren. Die Kosten für die Behandlung an sich sind möglicherweise gar nicht so viel höher, die Patienten sind aber sehr viel länger im Krankenstand. Diese Studien sind dringend erforderlich, weil der tastbare Strang in der Hohlhand auch die Indikation für die Nadelfasziotomie ist. Die Nadelfasziotomie hat den Vorteil, dass man mehrere Stränge auf einmal behandeln kann, was man mit der Collagenase nicht kann. Im Fingerbereich hat die Behandlung mit Collagenase aus meiner Sicht den Vorteil – das, was ich jetzt sage, basiert nicht auf Studien; das ist meine Erfahrung –, dass das Risiko einer Nervenschädigung eventuell niedriger ist als bei der Nadelfasziotomie. Entsprechende Studien bräuchten wir.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Frau Dr. Baur, schönen Dank für Ihren Beitrag. – Herr Dr. Reimann.

Herr Dr. Reimann (Pfizer Deutschland):

Ich wollte gerne noch einmal auf die Verfahrensordnung zu sprechen kommen, die Sie ja mehrfach angesprochen haben. Wir wollen signalisieren, dass in der Verfahrensordnung nicht unbedingt abgebildet ist, dass eine Stadieneinteilung zwingend notwendig ist. Die Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie teilt unsere Einschätzung, dass die vorgegebene Stadieneinteilung deskriptiv ist und den klinischen Alltag nicht abbildet. Sie ist nicht zweckmäßig, um für eine entsprechende Bewertung herangezogen zu werden. Insofern würde es aus unserer Sicht der Verfahrensordnung nicht widersprechen, die Bewertung durch das IQWiG mittels der Stadieneinteilung an der Stelle zu hinterfragen und sich auf bestimmte Aspekte zu verständigen, anhand derer die Nutzenbewertung stattfinden sollte, sprich: Interstadieneinteilung und höhere Schweregrade. Generell könnte man sich auch an der Beweglichkeit der Fingergelenke, am Vorliegen eines tastbaren Strangs usw. orientieren; die Handchirurgen tun dies meistens.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Herr Reimann, herzlichen Dank. – Ich möchte für mich nur noch einmal klarstellen: Mit meinen Bemerkungen wollte ich einer späteren Diskussion nicht vorgreifen; das Recht, eine Entscheidung zu treffen, steht mir gar nicht zu. Ich wollte nur deutlich machen, wie man diese Dinge sehen kann. Ich gehe selbstverständlich davon aus, dass all das, was Sie hier heute vortragen, in die spätere Diskussion und Entscheidung eingehen wird. – Ja bitte, Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer):

Ich möchte noch etwas zur Anwendbarkeit der Nadel sagen. Wir haben ja geschaut, ob es in der Literatur evidenzbasierte Grundlagen gibt. Das Einzige, was wir gefunden haben, war die Studie von van Rijssen von 2006, der in den vier Stadien Nadel versus OP vergleicht. Da wird unseres Erachtens ein statistischer Fehlschluss gemacht, weil hier aus einem nicht signifikanten Ergebnis auf Gleichheit geschlossen wird, und das geht, wie wir wissen, nicht. Von daher kann auch bezweifelt werden, dass die Nadel im Stadium I/II eine Evidenzbasierung hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Schönen Dank. Ich bin von Hause aus Jurist und kein Mediziner, und insofern würde ich die Frage ganz gerne an entsprechende Betreffende stellen. – Herr Dr. Kaiser, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Dr. Kaiser:

Bei der Diskussion um die zweckmäßige Vergleichstherapie muss man zwei Dinge wesentlich thematisieren:

Das eine ist das Instrument, das in der Bewertung zur Einteilung der Stadien verwendet wurde, das der G-BA ja bei seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie verwendet hat und das wir dann eben entsprechend angewandt haben.

Das Zweite ist: Gibt es eine zweckmäßige Vergleichstherapie oder sind schweregradbedingt unterschiedliche Vergleichstherapien sinnvoll? Das wird so ein bisschen durcheinandergeworfen. Ich

würde das noch einmal hinterfragen, wenn gesagt wird: Weil man diese Skala nicht nehmen kann, kommt nur eine andere Vergleichstherapie infrage. Wenn die Tubiana-Skala aus Ihrer Sicht nicht geeignet sein sollte, was ist dann der Alternativvorschlag für die Einteilung des Schweregrades und auch der Einteilung von bestimmten Therapieoptionen?

Ich habe ja beispielsweise eben von Frau Baur gehört, sie würde Collagenase gegenüber einer ganz anderen Therapieoption sehen als Sie das gesehen haben, nämlich gegenüber der Nadelfasziotomie. Auch die Zulassungsbehörde schreibt übrigens im EPAR, dass der Stellenwert von Collagenase voraussichtlich primär an der Nadelfasziotomie zu messen sein wird. Diese Aussage haben wir ja auch in der Bewertung zitiert, und zwar deswegen, weil das Einsatzgebiet möglicherweise so auch ist, mit isolierten Strängen in der Hohlhand. Es ist aber so, dass die Zulassung für Collagenase ein wenig breiter ist. Die Anwendung der Collagenase ist jetzt nicht nur für Patienten, für die auch eine Nadelfasziotomie infrage käme, sondern grundsätzlich auch für möglicherweise andere Schweregrade zugelassen.

Also, was ist Ihr Alternativvorschlag, um gegebenenfalls die Patienten abzugrenzen, für die auf der einen Seite primär eine Operation infrage kommt, gegenüber denjenigen Patienten, für die primär eine Nadelfasziotomie infrage kommen würde?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Herr Reimann, antworten Sie? Sie sehen, man versucht im Grunde schon, sich auf Sie zuzubewegen.

Herr Dr. Reimann (Pfizer):

Das ist sehr zu begrüßen. – Die Frage, die sich mir stellt, ist Folgende: Ist eine Einteilung in Schweregrade überhaupt notwendig oder kann man das Patientengut tatsächlich genau fassen? Ich zitiere eine andere Stelle aus dem EPAR, nämlich ob man den tastbaren Strang als Kriterium heranziehen kann, um einzugrenzen, um welche Patienten es tatsächlich geht. Das wäre aus meiner Sicht möglichst klar zu fassen, und das wäre tatsächlich auch ein Alternativvorschlag, der gangbar wäre, weil damit viele, auch frühere Stadien, die Sie auch aus der Tubiana-Klassifizierung herleiten, möglicherweise gar nicht in Betracht kommen. Zum anderen ist für uns maßgeblich, dass die einzelnen Schweregrade nach Tubiana rein deskriptiv und damit ungeeignet sind. Ein Alternativvorschlag, um die Frage konkret zu beantworten, wäre: Tastbarer Strang ist das Patientengut, wo der Vergleich stattfinden sollte.

Ich würde gern noch auf die Nadelaponeurotomie zu sprechen kommen. Der Bezugspunkt im EPAR ist unserem Verständnis nach ein anderer, weil es um eine Injektionstherapie geht. Nun ist aber die Nadelfasziotomie keine Injektion, sondern es ist, um das mal als medizinischer Laie zu fassen, praktisch das Zerstören des Collagenstranges durch Nadelmanipulation, wohingegen die Injektion mit Collagenase den Strang wirklich auftaut. Das ist ein himmelweiter Unterschied; insofern kann man die beiden Therapien auch nicht vergleichen.

Wir hatten auch bereits ausgeführt, dass die Nadelaponeurotomie eben nicht mit bestimmten Schweregraden zum Einsatz kommt. Ganz nebenbei bemerkt, ist die Nadelaponeurotomie unseren statistischen Angaben nach in Deutschland mit 3,6 Prozent so weit unterrepräsentiert, dass sich da auch die Frage stellt: Ist es überhaupt geeignet?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Frau Steiner hatte sich gemeldet, aber nicht zu diesem Thema. Ich habe allerdings den Eindruck, dass da immer noch Nachfragen sind. – Frau Baur, Sie hatten sich gemeldet?

Frau Dr. Baur (DGPRÄC):

Tastbarer Strang ist natürlich eines, das ist ganz klar. Ich glaube aber schon, dass neben einem tastbaren Strang auch noch eine Funktionseinschränkung dabei sein muss, damit überhaupt eine Behandlungsnotwendigkeit vorliegt, egal, für welche Methode. Je weniger invasiv die Methode ist, desto eher ist man natürlich motiviert und sagt: Das kann man machen. Es ist ja immer eine Risiko-Nutzen-Abwägung, auch im Alltag des Chirurgen oder des Behandlers. Die Nadelfasziotomie ist momentan wenig repräsentiert, aber das ändert sich vielleicht, weil man sich natürlich über manche Dinge auch Gedanken macht.

Ganz früher hat man den Dupuytren radikalst wie eine Tumorerkrankung operiert, weil man die Idee hatte, dass er, wenn man möglichst alles rausschneidet, zu heilen ist. Das ist es nicht; das

wissen wir. Das heißt, wir können nur die Funktionsstörungen so gut wie möglich und mit so wenig Schaden wie möglich beheben. Von daher hat sich das im Laufe der Jahre geändert.

Die Hauptfrage, die sich für mich stellt, ist definitiv die Frage des Rezidives. Wann tritt es auf? Wir wissen, dass bei der Operation die Rezidivrate später auftritt, sofern man denn all die Studien, die es gibt, vergleichen kann. Es gibt eine im PRS, in der Fünfjahresergebnisse – offene Operation gegen Nadelfasziotomie – verglichen werden. Da schneidet die Nadelfasziotomie schlechter ab; das ist ja klar, weil ich es nicht entferne, sondern eben nur zerstöre; einerseits zerstöre ich es mechanisch, andererseits zerstöre ich es chemisch oder biochemisch. Die Frage ist: Wie schnell ist die Rekurrenz, wie schnell ist das Rezidiv? Ich glaube, das ist die entscheidende Frage, natürlich in Relation zum Aufwand, den man betreibt.

Patienten sind natürlich mit der Nadelfasziotomie genauso wie mit der Collagenase eben nur sehr kurze Zeit arbeitsunfähig. Der kleine Vorteil für die Nadelfasziotomie ist, dass man nur einmal etwas tun muss, also dass die Behandlung sozusagen in einer Sitzung stattfindet, während man im anderen Fall zwei Sitzungen braucht, einmal Einspritzen, einmal Aufdehnen. Das ist ein kleiner Unterschied, aber das ist ein Unterschied.

Die Hauptfrage ist wirklich die nach dem Rezidiv bezüglich dieser beiden, weil die Indikationen hierfür aus meiner Sicht sehr vergleichbar sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Schönen Dank, Frau Baur. – Jetzt Frau Böttcher.

Frau Dr. Böttcher (DGH):

Ich wollte direkt auf die Frage von Ihnen, Herr Kaiser, eingehen, wie aus unserer Sicht ein anderer zu wählender Ansatz aussehen müsste. Ich habe versucht, sozusagen die Grundlage für eine klinische Studie, wie ich sie mir vorstellen würde, zu entwickeln. Das Problem ist: Es spielen so viele Faktoren eine Rolle, dass sie mit einem einfachen Score nicht zurechtkommen. Sie müssten im Prinzip prospektiv mit einem Matched-Pair-Verfahren arbeiten, das heißt, jeweils einen passenden Patienten einem anderen gegenüberstellen und diese verschieden behandeln. Es gehen subjektive Faktoren ein, wie zum Beispiel die Berufstätigkeit, wie das Leiden des Patienten, das Alter des Patienten; es geht die Funktionalität mit ein; es geht die Morphologie des Morbus Dupuytren mit ein; denn dieser einfache Begriff, den wir hier wählen – tastbarer Strang, ja oder nein –, der müsste dann sicher abgegrenzt werden. Jede Verhärtung in der Hohlhand, die sich bis in den Finger zieht, ist ja im Prinzip ein tastbarer Strang, kann aber morphologisch völlig unterschiedlich beschaffen sein. Die Komorbiditäten müssten eingehen und dann müsste man diese Studie sozusagen Matched-Pair auflegen. Einen Score, der diese Faktoren, die für die Entscheidung, ob ich die eine oder andere Therapie mache, wichtig sind, berücksichtigt, gibt es bisher nicht.

In der chirurgischen Entscheidungssituation berate ich den Patienten in Richtung perkutane Nadelfasziotomie oder in Richtung partielle Fasziektomie, also operatives Verfahren. Selbst wenn ich die Collagenase völlig außer Acht lasse, berücksichtige ich bei dieser Beratung all diese Faktoren, und ich habe auch nicht die Chance, den Patienten irgendwo in einen Score einzubinden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Das Thema scheint sich jetzt zu entwickeln. – Frau Steiner, ist es auch zu diesem Thema? – Okay. Dann wären Sie jetzt dran.

Frau Dr. Steiner:

Herr Reimann, Sie hatten eben in Ihrem Eingangsstatement dargestellt, dass Sie auch eine direkte Vergleichsstudie gegen Fasziektomie beabsichtigen. Sie sagen aber gleichzeitig in Ihrer Stellungnahme, dass Sie von BfArM die Aussage hätten, dass eine solche Studie nicht durchführbar wäre.

Was mich noch mehr erstaunt hat, ist, dass Sie das, wogegen Sie sich letztendlich ja auch schon jetzt vergleichen und vergleichen wollen, nämlich die Fasziektomie, als unerwünschtes Ereignis in Ihrer Stellungnahme darstellen. Dafür hätte ich gerne eine Erklärung.

Vor dem Hintergrund der Aussage, dass die Fasziektomie eine Therapie ist, die man auch in früheren Stadien macht, wäre die dritte Frage: Ist das eine Gesamtentscheidung auch im

internationalen Vergleich, dass Sie die Fasziektomie und nicht die Fasziotomie als zweckmäßige Vergleichstherapie ansehen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Wer antwortet jetzt unmittelbar darauf? – Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer):

Was ich jetzt zu den unerwünschten Ereignissen sage, sorgt sicherlich bei Ihnen für Erstaunen. Wenn ich aus der Perspektive einer klinischen Prüfung ein Medikament hätte, was das macht, was eine OP macht, dann muss ich natürlich so was als unerwünschtes Ereignis per se definieren. Im Prinzip will man ja, weil Handaufschneiden ja nicht etwas Erwünschtes ist, irgendwas Anderes machen. Von daher denken wir, dass das Verhindern einer Operation schon ein Zusatznutzen an sich ist. Das ist jetzt sicherlich kein dramatischer Effekt, also wir haben jetzt nicht so riesig große Effekte, aber das hat, wenn man den Aufsatz liest, ja schon noch Elemente davon, nämlich derart, dass es halt so offensichtlich ist. Von daher sind wir davon überzeugt, dass das, was wir da vorgelegt haben, ein Zusatznutzen ist. Wir stimmen dabei mit dem IQWiG überein, dass wir den in der Studie nicht evidenzmäßig belegt haben. Wir werden uns aber bemühen, den in Zukunft zu belegen. Zumindest ist das ein Anhaltspunkt. Es wird ja auch in dem IQWiG-Assessment gesagt: Ein dramatischer Effekt kann einen Hinweis auf einen Zusatznutzen geben. Wenn wir jetzt so einen offensichtlichen Effekt wie die Verhinderung der OP haben, dann klassifizieren wir uns ja eine Stufe niedriger bei Anhaltspunkt ein.

Bezüglich der Rezidivraten möchte ich darauf hinweisen, dass Pfizer eine vergleichende Non-Interventional Study durchführt, wo alle drei Therapieoptionen auf einer Fünfjahresbasis untersucht werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Schönen Dank. – Jetzt Frau Grell und dann Herr Kaiser.

Frau Dr. Grell:

Ich glaube, Frau Steiners Fragen sind noch nicht beantwortet. Habe ich das richtig verstanden, Frau Steiner?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Manchmal liegt in einer Nichtbeantwortung auch eine Antwort. – Herr Reimann.

Herr Dr. Reimann (Pfizer):

Ich versuche, der Antwort noch ein Stück näherzukommen. – Frau Steiner, Sie haben völlig recht: Man braucht schon einiges an Dialektik, um mit diesen scheinbaren Widersprüchen irgendwo zurande zu kommen.

Zum einen beruht die Einschätzung der Nichtdurchführbarkeit auf einer Nutzenbetrachtung, einer Aufwandsbetrachtung. Wir glauben aber schon – das ist ja auch ein Unterschied zwischen der Sichtweise von Zulassungsbehörden und der Nutzenbewertung, die hier Gegenstand ist –, dass der Aufwand, der zu betreiben wäre, um den Nutzen darzustellen, jetzt tatsächlich erfordert, dass wir eine direkte Vergleichstherapie in einer Studie Head-to-head testen. Ich glaube, Herr Leverkus hatte auch schon zu dem Punkt Stellung genommen, inwieweit nach unserer Ansicht das operative Verfahren mit der Collagenase-Therapie vermieden werden kann. Also: nicht unbedingt unerwünscht, aber das glauben wir zumindest teilweise ersetzen zu können.

Eine Head-to-Head-Studie vs. der offen Fasziektomie wäre aus unserer Einschätzung gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie auf der Grundlage einer Matched-Pair-Analyse sehr sinnvoll, wenn klare Kriterien definiert sind. Das wäre zwar aufwendig, aber durchführbar. Das Commitment des Unternehmens besteht tatsächlich darin, dass wir sagen: Wir wollen bezogen auf die Zulassungskriterien – tastbarer Strang und das, was auch im EPAR steht – weitere Evidenz beibringen, um eine bessere Nutzeinschätzung möglich zu machen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Frau Baur, ich würde gern noch einmal ganz gezielt nachfragen. Sie haben ja auf die Funktionalität abgehoben – das liegt mir als aus dem MDK kommend sehr nahe –, die bei der Indikationsstellung entscheidend ist. Sehen Sie die Gefahr, dass jetzt mit diesem Mittel Patienten behandelt werden, die Sie sonst nicht behandeln würden?

Frau Dr. Baur (DGPRÄC):

Überspitzt gesagt: ja. Man muss aber natürlich dazu sagen: Je weniger invasiv eine Behandlungsmethode ist, umso eher ist sie auch gerechtfertigt. Hierbei geht es nicht nur um pekuniäre Gründe, die natürlich auch eine Rolle spielen; diese lassen wir jetzt aber einmal außen vor. Ich spreche jetzt aufgrund meiner Erfahrung und nenne ein Beispiel: Einem alten Menschen, dem ich die große Dupuytren-Operation nicht mehr zumuten möchte, würde ich selbstverständlich eine weniger invasive Methode anbieten, wodurch ihm der Alltag, zum Beispiel das Festhalten an einem Gehwagen, erleichtert würde. Wenn ich eine Möglichkeit zur Verfügung habe, sei es die Nadelfasziotomie oder auch die Collagenase, dann würde ich diese nutzen. Operieren würde ich ihn jedoch möglicherweise nicht mehr, weil er dann vier bis sechs Wochen einen Verband tragen müsste und später Übungen usw. bräuchte.

Natürlich ist es so, dass wir weniger invasive Methoden auch eher anwenden, wobei man dabei ehrlich bleiben und es nur dann anwenden sollte, wenn es für den Patienten sinnvoll ist.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Herr Biedermann.

Herr Dr. Biedermann (Pfizer Deutschland):

Ich vertrete bei der Firma Pfizer die Medizin. Ich würde gerne unmittelbar darauf reagieren. In den Gesprächen mit den Experten haben wir festgestellt – das beantwortet auch ein Stück weit Ihre Frage –, dass sich jetzt mehr Patienten behandeln lassen. Wir kennen viele Patienten, die sagen: Eine Operation oder eine Fasziotomie mit der Nadel möchte ich nicht. Jetzt sehen diese Patienten die Behandlungsmöglichkeit mit der Spritze. Insofern wird wahrscheinlich die Anzahl der Patienten, die sich therapieren lassen wollen, steigen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Frau Baur, Sie wollen noch ergänzen?

Frau Dr. Baur (DGPRÄC):

Nur ganz kurz. Ich glaube, die Patienten machen letztlich, was wir ihnen empfehlen, nicht weil sie dumm sind, sondern weil sie sich beraten lassen. Ich glaube, dass die Nadelfasziotomie vergleichbar mit der Collagenase-Behandlung ist und die Patienten auch nicht davor zurückschrecken. Man muss einfach individuell abwägen, was für den Patienten, die Art seines Stranges usw. die bessere Option ist.

Patienten sind natürlich generell eher bereit, sich einer weniger invasiven Behandlung zu unterziehen. Dazu würde ich persönlich beide genannten Methoden zählen. Man kann sogar noch über die Strahlentherapie diskutieren, die jetzt im Moment gar kein Thema ist.

Der Dupuytren tut in aller Regel nicht weh. Die Patienten gehen dann zum Arzt, wenn es Funktionsstörungen gibt, wenn ihnen zum Beispiel beim Waschen immer der kleine Finger ins Auge sticht oder sie mit der Hand nicht mehr in die Hosentasche kommen. Wenn die Behandlung weniger invasiv ist und sie das wissen, dann sind sie auch eher bereit, sich behandeln zu lassen. Das ist ganz klar; denn sie machen die gleiche Abwägung wie wir. Sie überlegen, wie viel Aufwand betrieben werden muss und wie lange sie mit ihrer Hand nicht arbeitsfähig sind bzw. – viele Betroffene sind ja schon im Rentenalter – wie lange die Hand nicht richtig funktionsfähig ist.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Zu zwei Themen habe ich Anmerkungen. Die erste Anmerkung ist zu der Art der Studie und zur Aufteilung von bestimmten Patienten, die die eine oder andere Therapieoption wählen. Sie haben nun eine Matched-Pair-Analyse ins Feld gebracht. Ohne dass wir jetzt Studienberatung betreiben wollen,

möchte ich sagen: Man muss sich gut überlegen, ob eine Matched-Pair-Studie tatsächlich geeignet ist. Man kann sich auch eine randomisierte Studie, bei der vor der Randomisierung die Therapieentscheidung getroffen wird und die Patienten dann entsprechend zugeteilt werden, sehr gut vorstellen. Das ist also nicht das Problem. Andere in anderen Therapiegebieten haben vorgemacht, dass das funktioniert. Das nur als Hinweis dazu.

Herr Reimann, Sie haben eben erwähnt, dass es neben der Langzeitbeobachtungsstudie über fünf Jahre zwei weitere vergleichende Studien gibt. Dies interessiert mich. Könnten Sie uns sagen, welche das sind, und diese vielleicht kurz skizzieren?

Dann möchte ich noch auf die Antwort von Herrn Leverkus auf die Frage von Frau Steiner, warum eine Operation ein unerwünschtes Ereignis ist, eingehen. Sie haben völlig recht, wenn Sie sagen, dass man sich beim Vergleich der Therapieoptionen anschauen muss, welche erwünschten und welche unerwünschten Ereignisse auftreten. Es ist aber sehr kurz gegriffen, zu sagen: Wir sehen einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen darin, dass wir eine Operation verhindern; aber im Grunde genommen haben wir keine Daten dazu, ob wir den Therapieerfolg, den wir mit der Operation erreichen, auch mit unserer Behandlung erreichen. Genau dies will man wissen, und dafür braucht man diese Abwägung, diese Gegenüberstellung. Die Operation ist ja kein Selbstzweck. Wenn man so argumentieren würde, wäre natürlich das Placebo, zum Beispiel ein Streicheln über die Hand, um es einmal ganz krass zu sagen, immer die beste Therapie; denn dann hat man auch keine Injektionsprobleme oder sonstigen Beschwerden. Ich glaube, so kann man nicht argumentieren. Vielmehr muss man sich in einer vergleichenden Studie anschauen, welche unerwünschten Ereignisse auftreten und welchen Therapieerfolg man hat. Dann kann man es adäquat beurteilen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Mein Vorschlag wäre: Herr Reimann, Sie fangen mit der Beantwortung der Frage nach den anderen Studien an. Herr Leverkus ist schon ganz unruhig und wartet darauf, dann die übrigen Fragen zu beantworten.

Herr Dr. Reimann (Pfizer Deutschland):

Ich glaube, es ist besser, wenn ich die Frage an die Kollegin aus der Medizin weitergebe. Ich habe gerade festgestellt, dass ich die Zahlen verwechselt habe. Es ist eine vergleichende Studie, und es sind zwei Xiapex[®]-Studien. Frau Dr. Stürzbecher kann sehr viel besser erläutern, worum es dabei geht.

Frau Dr. Stürzbecher (Pfizer Deutschland):

Vielen Dank. – Es gibt zwei reine Xiapex[®]-Studien, wobei beide längerfristig angelegt sind. Das eine ist eine europaweite Point-X-Studie. Das andere ist die sogenannte CORDLESS-Studie – sie läuft über fünf Jahre –, in deren Rahmen die Patienten insbesondere im Hinblick auf Rezidive weiterhin beobachtet werden. Die Studie, die therapievergleichend angelegt ist, ist unsere sogenannte Real-World-Studie, bei der alle drei verschiedenen Therapieoptionen dokumentiert werden. Das ist eine europaweite Studie, an der auch deutsche Zentren beteiligt sind. Auch sie soll über fünf Jahre laufen. Dadurch möchte man Aussagen im Hinblick auf Rezidivraten treffen können. Dies sind – ganz kurz und grob zusammengefasst – unsere Studien.

Herr Dr. Kaiser:

Das ist also interessanterweise keine randomisierte Studie, sondern man beobachtet, welches Therapieergebnis erzielt wird, wenn die Patienten wie behandelt werden, und der Einsatz aller drei Therapieoptionen wird europaweit betrachtet, also nicht nur die Fasziektomie als zweite Option?

Frau Dr. Stürzbecher (Pfizer Deutschland):

Ja.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Herr Leverkus, Sie sind jetzt dran.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland):

Ich will Ihnen teils widersprechen und teils zustimmen. Laut der Verfahrensordnung müssen wir ja eigentlich nur einen Zusatznutzen belegen. Es ist nicht gesagt, dass wir zeigen müssen, dass wir nicht schlechter sind oder äquivalent. Wir haben natürlich versucht, das mit den Daten, die uns vorlagen, zu

tun. Hier ist jetzt auch schon beschrieben worden, dass das praktisch unmöglich ist. Denn selbst wenn man einen Brückenkomparator als Placebo hat, wenn man eine Surgery-Studie mit einem Placeboarm hat, dann ist das nicht das gleiche Placebo, das man bei Xiapex[®] hätte. Das ist aus rein logischen Gründen nicht möglich. Von daher haben wir versucht, die Daten, die vorliegen, aufzuarbeiten und zu zeigen, dass es vergleichbar ist. Wir hoffen, dass das schon ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ist, der aber natürlich nicht belegt ist. Den Beleg wollen wir dann in einer randomisierten Studie erbringen. Aber dass man nicht mehr operieren muss, ist ja schon einmal etwas.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Herr Kaiser, ich bitte jetzt um etwas Nachsicht, da auch andere noch Fragen stellen wollen. Eine Nachfrage können Sie noch stellen. Dann warten wir gespannt auf die Aussagen von Herrn Leverkus zum unerwünschten Ereignis. Oder wurde das jetzt gerade schon teilweise beantwortet?

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland):

Das war, glaube ich, schon beantwortet.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Gut. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Ich frage nach, weil Sie gerade gesagt haben, dass es auf Basis der Daten, die Sie dargestellt haben, vergleichbar ist. Bezüglich welcher Therapie ist es vergleichbar? Bezüglich der Fasziektomie? Ist es auch im Hinblick auf Rezidivraten vergleichbar? Ist das Ihre Aussage?

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland):

Bezüglich der Rezidivraten als auch der Wirksamkeit. Es hat eine ähnliche Wirksamkeit wie eine Surgery.

Herr Dr. Kaiser:

Das ist die Aussage? Auch im Hinblick auf Rezidivraten?

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland):

Zu den Rezidivraten äußere ich mich jetzt nicht. Das müsste ich nachschauen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Gut. – Dann Herr Dr. Carl.

Herr Dr. Carl:

Bei einer etwaigen neuen RCT-Studie kommt es ja darauf an, im Vergleich untereinander herauszufinden, in welchem Krankheitsstadium welche Behandlung die beste ist, und auch darauf, herauszufinden, bei welchem Krankheitsstadium man eventuell nichts tut bzw. wann man bei einem Rezidiv wieder etwas tun sollte, und zwar was. Nachdem nun die bisherige Stadieneinteilung von Ihnen als nicht tragfähig angesehen wurde, frage ich: Gibt es ein validiertes Untersuchungsinstrument, welches die Funktionalität der Hand so abbildet, dass man darauf eine Untersuchung aufbauen könnte?

Die Funktionalität ist nicht abgebildet. Es fällt auch immer wieder die Bemerkung, die Funktion der Hand sei eingeschränkt – in welcher Art und Weise auch immer – und deswegen müsse operiert werden. Also stelle ich die Frage: Gibt es ein solches Instrument, oder kann man ein solches Instrument entwickeln, welches diese Funktion misst und in die verschiedenen Schweregrade und Funktionalitätsstadien einteilt?

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Wer möchte das beantworten? Jemand von der Firma Pfizer? – Frau Böttcher.

Frau Dr. Böttcher (DGH):

Ich würde gern darauf antworten. In Bezug auf den Morbus Dupuytren als eigenständige Erkrankung gibt es keinerlei Score, der das wirklich abbildet. Es gibt funktionelle Scores, die für die Hand entwickelt worden sind, zum Beispiel für die Messung der Folgen schwerer Verletzungen – das ist jedoch schlecht vergleichbar –, und es gibt funktionelle Scores, die die Gebrauchsfähigkeit der Hände

insgesamt abbilden, wie zum Beispiel der auch international sehr gebräuchliche DASH-Score, der einfach aufzeigt, was Menschen mit ihren Händen machen können. Diese Scores wären anwendbar; allerdings wäre dies mit ein paar Fragezeichen versehen. Sicherlich wäre es schlauer, einen eigenständigen Score zu entwickeln oder die Scores für eine gemeinsame Bewertung zusammenzufassen. Aber es gibt keine Scores, die direkt für den Morbus Dupuytren entwickelt worden sind, der ein sehr eigenständiges Krankheitsbild hat.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Herr Carl, eine Nachfrage.

Herr Dr. Carl:

Bei allen Überlegungen, die wir bisher in diese Richtung gemacht haben, scheiterten wir immer an der Vergleichbarkeit. Wie soll es verglichen werden? Der Ausweg, den Sie nannten, ist, den tastbaren Strang als Anhaltspunkt zu nehmen. Als jemand, der sehr viel mit dem Karpaltunnelsyndrom zu tun hat, weiß ich, dass der tastbare Strang ein Zustand ist, den man sehr oft mit Nichtstun behandelt.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Frau Böttcher, wollen Sie darauf antworten?

Frau Dr. Böttcher (DGH):

Ja, es ist definitiv so, dass die Ausprägung des Morbus Dupuytren und die Einschränkung für den Patienten weder viel mit den Stadien nach Tubiana zu tun haben noch mit den Aspekten, die wir in die therapeutische Überlegung einbeziehen, zum Beispiel den tastbaren Strang. Allein die Frage, welche Gelenke betroffen sind, ist wichtig. An bestimmten Stellen, zum Beispiel wo die Nerven direkt diese Stränge kreuzen, gehen wir nämlich bei allen Verfahren ganz anders vor und wägen ganz anders ab als bei einem Knoten mitten in der Hohlhand, der den Patienten stört und den Finger ein bisschen krumm zieht. Da ist das Problem: Man müsste Funktionsscores mit deskriptiven Scores kombinieren, um es besser beschreiben zu können.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Schönen Dank, Frau Böttcher. – Frau Bickel, jetzt sind Sie dran.

Frau Bickel:

Der G-BA hat ja zweckmäßige Vergleichstherapien für verschiedene Stadien bestimmt. Ich höre jetzt die Kritik heraus, dass diese möglicherweise nicht zutreffend sind. Ich möchte von Ihnen wissen – vielleicht von Frau Baur und Frau Böttcher –: Was ist denn aus Ihrer Sicht eine zweckmäßige Vergleichstherapie? Wenn ich es richtig verstanden habe, dann macht man nichts, wenn keine Funktionseinschränkung, also keine Kontraktur, vorliegt. Wie sieht es bei anderen Stadien aus? Das würde mich interessieren.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Frau Baur, ich schlage vor, Sie fangen an.

Frau Dr. Baur (DGPRÄC):

In der Tat ist es aus meiner Sicht so – das sieht man auch in Fachkreisen so –, dass der tastbare Knoten oder Strang nur in wenigen Ausnahmefällen eine Indikation ist. Er kann auf einen Nerv drücken und Schmerzen verursachen, aber das ist wirklich ganz, ganz selten der Fall. Ansonsten muss eine gewisse Funktionseinschränkung, das heißt ein Streckdefizit, dazukommen; Faktoren wie Alter, Beruf etc. spielen auch eine Rolle. Ich denke, man kann diese Stadien heranziehen, um zu vergleichen: Wie krumm war der Finger, wie gerade wird er nach der Behandlung, und wie lange bleibt er gerade? Dabei lässt man die Funktion außen vor. Das hilft beim Vergleich der Behandlungen, aber nicht beim Vergleich der Notwendigkeit – dies hatten Sie angesprochen –, welcher Patient überhaupt behandelt werden muss. Bei dieser Entscheidung müssen all die anderen Punkte betrachtet werden, die extrem schwierig in Scores zu erfassen sind.

Es stellt sich ja auch immer die Frage: Wo tritt die Beugung auf? Bei der Tubiana-Klassifikation gibt es eine Gesamtsummierung. Eine Beugekontraktur im Mittelgelenk, im PIP-Gelenk, ist sehr viel schwieriger zu behandeln, weil in aller Regel auch das Gelenk kontrakt wird, als eine Kontraktur im Grundgelenk. In dem Fall ist es mir egal, ob ich dies mit Collagenase oder mit Nadelfasziotomie oder mit einer Operation behandle. Wenn der Finger des Patienten noch in diesem Zustand ist, dann

bekomme ich den mit nahezu jeder Methode gerade. Wenn der Finger eine größere Krümmung hat, dann wird es schwieriger. Dann muss man auch oft operativ an das Gelenk. An diesem Punkt muss man darüber nachdenken, ob der Patient in seinem Alter diese Funktion braucht oder eventuell nicht mehr braucht.

Die nächste schwierige Frage bezüglich der Studien lautet: Was ist ein echtes Rezidiv, und was ist ein Ausbreiten der Dupuytren? Die Erkrankung steckt ja weiterhin in dem Menschen drin. Jetzt operiere oder behandle ich den fünften Finger, und der Patient bekommt an einem anderen Finger einen Dupuytren, weil seine Erkrankung fortschreitet. Das ist dann gar nicht immer unbedingt ein echtes Rezidiv. Deswegen sind die Studien, die operative Behandlungen beschreiben, ja so schlecht. Dies voneinander zu unterscheiden, insbesondere wenn es möglicherweise nicht derselbe Behandler ist, ist schwierig. Auch wenn es derselbe Behandler ist, weiß dieser fünf oder zehn Jahre nach der Operation nicht genau, ob der Knoten schon vorhanden war und jetzt nur größer geworden ist, ob er neu aufgetreten ist oder ob er wieder genau da auftritt, wo schon operiert wurde. Das ist schwierig.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Möchten Sie sich dazu äußern, Frau Böttcher? Sie waren angesprochen worden.

Frau Dr. Böttcher (DGH):

Ja, vielleicht doch. – Es ist halt leider nicht so einfach, wie wir uns das wünschen würden. Es existieren nicht so klare Scores oder Regeln, wie Sie sie zum Beispiel aus der Tumorthherapie, auch aus der chirurgischen Therapie kennen. Im Fall Morbus Dupuytren beruht Chirurgie, wie so oft in der Handchirurgie, auf weitergelebten Erfahrungen, Erfahrungsaustausch.

Solche Dinge, wie Frau Baur vorhin schon beschrieb – wir haben früher viel radikaler operiert und sind davon wieder abgekommen – kenne ich noch aus meiner Zeit. Das ist allerdings überhaupt nicht evidenzbasiert. Das haben wir nie mit großen Langzeitstudien nachgewiesen, sondern wir haben uns irgendwann darauf verständigt, weil wir vom allgemeinen Eindruck her gesehen haben, dass Rezidive oder Pseudorezidive auch dann kamen, wenn wir radikal operiert haben, aber die Begleitverletzungen zum Beispiel wesentlich häufiger waren. All das geschah alles aus dem Bauch heraus, aus ausgetauschter Erfahrung heraus.

Diesen von Ihnen gewünschten einfachen Score, der für uns sehr viel einfacher wäre, den können wir Ihnen tatsächlich nicht bieten. Es wird mit der Vergleichstherapie eine ganz schwierige, gemeinsam zu entwickelnde Fragestellung bleiben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Das ist ja ein zentrales Thema. Ich habe auf der Liste der interessierten Fragesteller Frau Haas, Herrn Wiegert, Herrn Wach und dann Frau Nahnauer. - Frau Haas.

Frau Dr. Haas:

Ich finde, das Faktum, dass die differenzialtherapeutische Entscheidung bei jedem Patienten eine individuelle Färbung hat, unterscheidet dieses Krankheitsbild nicht wirklich grundsätzlich von allen anderen Krankheitsbildern, auch nicht von den eben erwähnten komplizierten onkologischen Situationen. Das alles behindert nach meinem Verständnis nicht einen direkten Vergleich verschiedener Therapieprinzipien. Man muss nur dafür sorgen, dass man in der Studie eine standardisierte Beschreibung als Konvention miteinander vereinbart; sie muss ja nicht mal über die ganze Welt konsentiert sein, aber muss in den Gruppen in vergleichbarer Weise auftreten. Bezüglich beruflicher Voraussetzungen müssen dann also beispielsweise Pianisten mit entsprechenden Anforderungen in gleicher Weise in Therapiegruppe I, II, III, IV vertreten sein. Also das ist kein grundsätzliches Hindernis, dass es solche individuellen differenzialtherapeutischen Erwägungen gibt. Das ist meine erste Bemerkung.

Als Zweites habe ich noch eine Frage. In den letzten Minuten waren sehr viele verschiedene therapeutische Begriffe im Raum, angefangen von der Nadelfasziotomie über die partielle Fasziotomie, die Fasziotomie, die Aponeurosektomie bis zur Strahlentherapie. Eines hat überhaupt noch keiner erwähnt: Das ist die Spontanremissionsrate. Die müsste man auch untersuchen, weil bestimmte Noxen wie Alkoholabusus ja weitergeführt oder unterbrochen werden können und auch das einen Einfluss auf den Spontanverlauf haben kann.

Jetzt nerve ich vielleicht, aber mich interessiert wie auch Herrn Kaiser vorhin, welche Studienplanung Sie noch vorhaben. Nach meinem Verständnis müsste man für diese Therapien im

Prinzip eine Gleichverteilung der Patientencharakteristika inklusive dieser differenzialtherapeutischen Entscheidungskriterien über alle diese Gruppen haben. Wenn Sie sagen, dass Sie Gruppen nicht berücksichtigen wollen, dann benennen Sie doch mal die, die Sie in den Vergleich einbeziehen wollen. Auch ich verstehe nicht, warum es hier keinen randomisierten Vergleich geben kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Herr Reimann, Sie sind angesprochen.

Herr Dr. Reimann (Pfizer):

Mit dem Willensbekenntnis, eine Head-to-Head-Studie durchzuführen, vermitteln wir ja ausdrücklich, dass wir eine randomisierte Studie durchführen wollen. Matched-Pair war mehr oder weniger auch aus der Sicht der Chirurgischen Gesellschaft aufgegriffen, aber unser Bestreben ist schon, eine bestmögliche Studie, die auch Evidenz bringt, zu leisten, das heißt Randomisierung. Die bisher laufenden Studien – genau das hat Frau Stürzbecher auch dargestellt – erfüllen dieses Kriterium nicht. Das sind reine Xiapex®-Studien, bzw. die Vergleichsstudie ist eine Beobachtungsstudie, eine Real-World-Study. Also: Randomisierung ja.

Es ist sicherlich verlockend, möglichst ein ganz breites Spektrum an Vergleichen zu führen. Wir würden uns schon aus rein praktischen Gründen, aber auch mit Blick auf die Laufzeit einer solchen Studie und einer möglichst schnellen praktischen Planung auf eine Head-to-Head-Studie begrenzen wollen, und da insbesondere auf die offene partielle Fasziektomie, weil wir aus den bereits dargestellten Aspekten glauben, dass diese Patienten am meisten von der therapeutischen Option Collagenase-Therapie profitieren würden. Allerdings kann man – ich glaube, das haben wir auch versucht darzustellen – wenig insbesondere hinsichtlich der Fragestellung nutzen, welches Patientengut da eingeschlossen werden sollte.

Wir haben ja durchaus Kritik an dem rein deskriptiven Parametersatz, der angesprochen und bisher verwendet worden ist, geäußert. Ich denke schon, dass man deutlich über den tastbaren Strang hinausgehen muss – das wissen die Chirurgen; das ist auch dargestellt worden – und auch Funktionseinschränkung einbeziehen muss. Die Einschlusskriterien für das Patientengut möglichst genau zu beschreiben und zu benennen kann hier, denke ich, auch zu einem guten Ziel führen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Schönen Dank, Herr Reimann. Ich rege nur in Anbetracht der fortgeschrittenen Zeit an, dass man sich beim Thema Vergleichstherapie zumindest teilweise auf die jetzige Entscheidungssituation konzentriert. Das weitere Verfahren kann man dann nur noch besprechen. – Jetzt Herr Wiegert.

Herr Wiegert:

Sie haben zweimal, Herr Reimann, in einem Nebensatz das Narkoserisiko erwähnt. Welche Maßnahmen haben Sie getroffen, das zu quantifizieren? Planen Sie tatsächlich, das Narkoserisiko für diese Population in einer prospektiven Studie zu evaluieren, oder haben Sie das einfach so gesagt? Inwieweit würde denn das Narkoserisiko tatsächlich direkt in eine prospektive Studie eingehen?

Herr Dr. Reimann (Pfizer):

Das Narkoserisiko ist noch nicht Gegenstand der Planung, weil wir so weit noch nicht sind. Wir wollen hier zunächst einmal ganz klar vermitteln: Wir sind bereit, die Studie zu machen. Die Planung hat ja noch nicht angefangen.

Ich habe es deswegen angesprochen, weil es zu den Einschätzungen, die wir in den Gesprächen mit den Handchirurgen erfahren haben, tatsächlich dazugehört, dass die Risiken oder auch Schwierigkeiten, die die operativen Verfahren haben, die bei einer minimalinvasiven Therapie, wie zum Beispiel der Collagenase-Injektion, nicht auftreten, schon aus der Narkosesituation herkommen. Das können verschiedene Themen sein: Unverträglichkeiten, Komplikationen usw. Ich will das Thema auch nicht großreden, aber es ist uns im Grunde geschildert worden als etwas, das nicht auftritt, wenn man keine Chirurgie braucht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Schönen Dank, Herr Reimann. – Jetzt Herr Wach.

Herr Wach:

Ich würde gerne aus Sicht der Patienten sagen, dass zum einen die Vermeidung einer Operation durchaus ein Nutzen ist; denn die Operation hat nicht nur ein Narkoserisiko, sondern es ist überhaupt ein großer Eingriff in die Hand. Die Hand ist nachher nicht mehr so, wie sie vorher war, auch wenn alles gutgeht. Sie haben eine sehr verlängerte Rekonvaleszenz. Speziell bei Dupuytren besteht die Gefahr, dass sich die Krankheit – es ist nicht vorhersehbar, wen es betrifft oder nicht – durch die Operation in benachbarte Regionen oder auch in die andere Hand ausbreitet bzw. dies angeschoben wird. Deshalb ist jede Option, die die Operation hinausschiebt, verhindert oder vermeidet, unbedingt ein Gewinn für die Patienten.

Ansonsten zur bisherigen Diskussion: Die Frage, welcher Score genommen wird, halte ich persönlich für nicht wichtig. Vielmehr haben wir drei Vergleichstherapien. Die PNF kann heute genau die Situationen behandeln, die auch Xiapex[®] behandeln kann, nämlich den tastbaren Strang in der Hohlhand. Dafür sind beide Methoden gut geeignet. Wir würden uns wünschen, dass man, wenn möglich, alle drei Methoden vergleicht, und zwar systematisch und einheitlich, sodass man nachher vergleichbare Gruppen hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Frau Böttcher, Sie haben sich unmittelbar dazu gemeldet?

Frau Dr. Böttcher (DGH):

Ich wollte eigentlich nur noch mal eine Begriffsklärung machen, weil Sie ja vorhin die Frage nach den Methoden hatten und das so ein bisschen durcheinander ging.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Wenn Sie erlauben, frage ich erst einmal Frau Nahnauer, ob sie bereit ist, das noch vorzulassen.

Frau Dr. Nahnauer:

Ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Gut, okay.

Frau Dr. Böttcher (DGH):

Spontanremissionen bei Morbus Dupuytren sind praktisch nicht bekannt. Insofern muss man auf dieses Thema aus unserer Sicht nicht weiter eingehen.

Nun zur Begriffsklärung: Alles, was mit „-tomie“ endet, Nadelfasziotomie oder Ähnliches, ist das gleiche Verfahren. Das heißt: Mit einer Nadel wird mit oder ohne örtliche Betäubung der Strang – umgangssprachlich ausgedrückt – durchstochert.

Alles, was mit „-ektomie“ endet, Aponeurektomie, Fasziektomie, partielle Fasziektomie, ist immer ein chirurgisches Verfahren mit Entfernung dieser Stränge, üblicherweise in einer Allgemein- und Regionalanästhesie, also unter Umständen behaftet mit perioperativer Komorbidität.

Das dritte Verfahren ist dann das medikamentöse Verfahren durch Einspritzen der Collagenase und einer zweiten Phase, in der diese Stränge dann praktisch gedehnt werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Schönen Dank. - Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Ich möchte gerne zu der Einteilung noch mal eine Frage stellen: Im EPAR werden ja eingangs, Seite 6 oben, vier Kontraktionsstadien beschrieben. Halten Sie diese Beschreibung, die die Zulassungsbehörde hier verwendet, für ungeeignet? Die Zulassungsbehörde geht ja von den Stadien Kontraktur im Mittelbereich über Kontraktur Ringfinger bis hin zu mehreren Fingern aus. Das ist eine ähnlich Einteilung, wie sie der Gemeinsame Bundesausschuss gemacht hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Wer möchte die Frage beantworten?

(Frau Dr. Nahnauer: Von mir aus der Zulassungsinhaber)

Herr Dr. Reimann (Pfizer):

Bin ich nicht persönlich, aber das Unternehmen. – Also die Antwort ist: Nein, aber nicht für ausreichend.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Kurz und knapp. – Herr Biedermann, Sie haben sich eben noch zu einem Thema gemeldet?

Herr Dr. Biedermann (Pfizer):

Ganz kurze Anmerkungen zu Frau Böttchers Ausführungen:

Es gibt noch die Strahlentherapie; diese sollten wir vielleicht auch erwähnen.

Bezüglich der Spontanremissionen würde ich gerne widersprechen: In der Literatur werden solche bei Morbus Dupuytren beschrieben. Ich glaube, Frau Haas stimmt mir da zu.

Ich hätte dann gerne noch eine Anmerkung zu einer Aussage von Frau Baur gemacht, aber das können wir auch noch später machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Okay, dann bitte später. - Jetzt Frau Steiner.

Frau Dr. Steiner:

Bei den beiden placebokontrollierten Studien hat man ja im Metaphalangealgelenk einen höheren Therapieeffekt, sieht also bei einem höheren Anteil der Patienten einen Erfolg bzw. einen Effekt. Bei den proximalen Gelenken sieht man das weniger; in einer Studie sieht man sogar keinen statistisch-signifikanten Effekt. Dasselbe spiegelt sich dann auch in der Zwei-Jahre-Interimsanalyse im Hinblick auf die Rezidivraten wider.

Deshalb die Frage an Frau Baur oder vielleicht auch an Frau Böttcher: Ist das typisch? Sehen Sie das auch so bei den anderen beiden Therapieoptionen Fasziektomie und Nadelfasziotomie?

Frau Dr. Baur (DGPRÄC):

Ja, deswegen habe ich vorher meine Ausführungen gemacht. Die Grundgelenksbeugung durch Verletzungen oder in diesem Fall Dupuytren oder was auch immer, lässt sich immer beheben, und zwar deswegen, weil die Grundgelenke in Streckung einsteifen. Das heißt, wenn die Grundgelenke nicht mehr gestreckt werden können, steifen sie nicht ein, sondern sind in Spannung gehalten, während die Mittelgelenke, genau andersrum, in Beugung einsteifen. Das heißt: Die Beugekontraktur ist immer dann, wenn das Mittelgelenk mitbetroffen ist, umso schwieriger zu behandeln, je ausgedehnter sie ist. Umso dringlicher ist möglicherweise die Indikation, das operativ zu tun, weil ich operativ manchmal ans Gelenk mit dran muss, immer abhängig von dem, was der Patient für Anforderungen an seinen Alltag hat, ob er Pianist ist oder ob er andere Dinge tun muss oder möchte. Deswegen sind natürlich die Ergebnisse mit allen Methoden bei Beugekontrakturen im Mittelfingergelenk, Mittelgelenk schlechter als im Grundgelenk.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Schönen Dank, Frau Baur. – Frau Böttcher.

Frau Dr. Böttcher (DGH):

Ich stimme zu.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Frau Urban.

Frau Dr. Urban:

Ich habe noch eine Nachfrage zu den Ausführungen von Frau Böttcher zur Definition von „-tomie“ und „-ektomie“. Sie haben gesagt: Alles, was auf „-ektomie“ endet, ist ein chirurgisches Verfahren, bei dem die Stränge entfernt werden. Da gibt es ja meines Wissens wieder verschiedene Verfahren. Welches führen Sie aus eigener Erfahrung am häufigsten durch?

Frau Dr. Böttcher (DGH):

Früher wurde Morbus Dupuytren chirurgisch durch eine totale Fasziektomie, also das komplette Entfernen dieser Faserplatte, behandelt. Sie müssen sich vorstellen: Ihren Ursprung nimmt diese Erkrankung an einer Faserplatte, die zwischen Haut und Unterhautfettgewebe und den tiefen wichtigen Strukturen liegt, die zum Teil auch um die Gelenke herumgreift, die sich faserförmig an den Gefäßnervensträngen vorbei in die Tiefe um die Beugesehnen herumzieht. Diese Faserplatte verändert sich beim Morbus Dupuytren teilweise oder komplett. Nun können Sie die teilweise veränderten Faseranteile herausnehmen. Das wäre die partielle, also teilweise Fasziektomie, oder Sie setzen sich zum Ziel, die komplette Faserplatte aus der Hand zu entfernen. Das wäre die totale Fasziektomie. Das eine ist funktionskritisch und das andere praktisch der Versuch, diese Erkrankung total zu unterbinden.

Die Erfahrung hat gezeigt – das ist rein erfahrungsbasiert –, dass die totale Fasziektomie in ihrer Ausweitung – das waren Operationen, die fünf, sechs, sieben Stunden dauerten – manchmal nicht den gewünschten Erfolg und vor allem nicht die gewünschte Reduzierung der Rezidivhäufigkeit erbracht hat. Daraufhin ist die partielle Fasziektomie, also die funktionskritische Entfernung dieser Stränge, das Verfahren der Wahl geworden.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Schönen Dank. – Frau Baur direkt dazu?

Frau Dr. Baur (DGPRÄC):

Nur ganz kurz ein Zusatzhinweis. Manchmal wird auch „limitierte“ dafür gesagt. Das hängt immer ein bisschen vom Sprachgebrauch ab. Also „limitiert“ und „partiell“ meint das Gleiche, nämlich teilweise entfernen, und *Aponeurektomie* ist gleich Fasziektomie. Es gibt leider furchtbar viele Begriffe, die alle das Gleiche beschreiben.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Herr Heckemann, Sie haben sich gemeldet.

Herr Dr. Heckemann:

Ich habe eine Frage an die Chirurginnen. Eines, das ich hier heute gehört habe, ist mir ganz neu, und zwar, dass sich durch eine Operation die Krankheit auf die andere Hand ausbreiten kann. Das war hier vorhin gesagt worden, nicht von Ihnen, aber vonseiten der Patientenvertreter. Mir ist das ganz neu, und ich verstehe den Mechanismus nicht. Vielleicht kann mir das jemand erklären.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Herr Wach, wollen Sie etwas dazu sagen?

Herr Wach:

Ich kann unmittelbar etwas dazu sagen. Es gibt ein Risiko bzw. einen Auslöser für Dupuytren, und es gibt eine Veranlagung. Die Veranlagung ist wahrscheinlich vererbt, und der Auslöser könnte zum Beispiel ein Trauma sein. Es ist bekannt und auch dokumentiert, dass eine größere Verletzung einen Dupuytren auslösen kann. Die Verletzung kann zum Beispiel am Arm sein. Wenn Sie einen Dupuytren-Patienten operieren, hat er a) eine größere Verletzung, weil die Operation eine größere Verletzung ist, und b) die Veranlagung; denn sonst hätte er die Krankheit nicht. Von daher ist es plausibel, dass das die Krankheit an anderer Stelle anschieben kann. Das heißt nicht, dass sie dort neu hervorgerufen wird, aber es gibt wahrscheinlich ruhende Zentren von Dupuytren an anderer Stelle, die im Anschluss an die Operation aktiviert werden und dann sehr schnell wachsen können. Eigenes Beispiel: Ich hatte einen befallenen Finger, der operiert wurde. Innerhalb von zwei Monaten hatte ich sechs neue Knoten an anderen Stellen, die sehr schnell gewachsen sind. Das war eine unmittelbare Folge der Operation.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Schönen Dank. – Jetzt sehe ich im gesamten Kreis niemanden mehr, der zu der Gesamtthematik Fragen hat oder etwas hinterfragen will.

Wir haben uns vorhin mit dem Thema Vergleichstherapie beschäftigt. Sie haben gesehen, wie intensiv das Thema wahrgenommen wird. Es ging auch um die Frage, was angemessen, was angebracht ist. Das Thema Zusatznutzen klang auch schon teilweise an. Ich würde jetzt gerne streng

logisch vorgehen. Über das Thema Vergleichstherapie haben wir intensiv diskutiert. Ich schaue in den Kreis. Gibt es weiteren Fragen und Bemerkungen? – Frau Bickel.

Frau Bickel:

Frau Baur, habe ich Sie richtig verstanden? Bei betroffenen Mittelgelenken würden Sie eher zu einer Fasziektomie und bei betroffenen Grundgelenken eher zu einer Nadelfasziotomie tendieren?

Frau Dr. Baur (DGPRÄC):

Wenn ich das Mittelgelenk gerade bekommen möchte oder muss, dann ist es sicher schwieriger, das mit einer minimalinvasiven Methode zu machen, weil ich möglicherweise – das zeigt sich häufig aber erst intraoperativ – dieses Gelenk nicht dehnen kann. Man kann es vorher ein bisschen austesten, indem man den Finger ganz krumm macht und schaut, ob man das Mittelgelenk unter Entlastung noch strecken kann. Dann kann man möglicherweise auch mit einer anderen Methode behandeln. Wenn aber das Gelenk in dieser Position fixiert ist und dieser Zustand schon seit zehn Jahren besteht, dann kann man davon ausgehen, dass man das allein mit einer minimalinvasiven Methode – egal mit welcher – nicht hinbekommt. Das muss man mit dem Patienten besprechen. Man wird das Gelenk auch durch eine Operation nicht vollständig gerade bekommen, aber eine leichte Beugung ist funktionell weniger problematisch. Die Aussage ist: Das Grundgelenk ist sehr viel einfacher zu behandeln als das Mittelgelenk, egal mit welcher Methode.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Herr Reimann dazu.

Herr Dr. Reimann (Pfizer Deutschland):

Darf ich kurz eine letzte Anmerkung zum Thema Vergleichstherapie machen? Wir haben über den Vergleich der Nadelaponeurotomie zur Collagenase-Therapie gesprochen. Ein wichtiger Aspekt ist, dass bei der Nadelaponeurotomie – Frau Böttcher hatte das ja sehr plastisch geschildert – der bindegewebige Strang durchstoßen wird; es kommt zu einer massiven Manipulation. Der Strang wird zerstört, verbleibt aber in der Hand. Bei der Collagenase-Therapie findet ein Verdau des Collagenstrangs statt. Dies ist lokal, aber es gibt hinreichende In-vitro-Untersuchungen, die zeigen, dass die Wirkung weit über den Collagenverdau hinausgeht. Das Recruitment von Zellen, die an dieser Stelle einwandern, wird ebenfalls für einen längeren Zeitraum blockiert. Wir gehen davon aus, dass damit auch ein Unterschied im Verhältnis zur Nadelaponeurotomie gegeben ist. Deswegen und weil es immer noch die in Deutschland am häufigsten angewandte therapeutische Option ist, streben wir den Vergleich zur offenen partiellen Fasziektomie an.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Ich glaube, wir können jetzt das Thema Vergleichstherapie verlassen. Wir haben es intensiv erörtert und darüber diskutiert; es ist noch nicht definitiv entschieden.

Ich möchte gern noch ganz formell Punkt 3 ansprechen:

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Sie haben das Thema Zusatznutzen partiell erwähnt, und wir haben in diesem Zusammenhang über das Thema Evidenz gesprochen. Gibt es von Ihnen über die schriftliche Stellungnahme hinaus noch Bemerkungen dazu?

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland):

Ich möchte noch kurz auf eine Frage von Herrn Kaiser antworten. Ich habe im Dossier nachgeschaut. Wir gehen davon aus, dass wir bezüglich der Rezidivrate mindestens ähnlich, wenn nicht besser sind im Vergleich zur Behandlung durch Operation.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Das nehmen wir zu Protokoll. Gibt es zu dem Thema noch Wortmeldungen? Ich schaue in den Kreis der Mitglieder des Ausschusses. Gibt es zu der Thematik Zusatznutzen noch Bemerkungen oder Fragen? – Ich sehe, das ist nicht der Fall.

Dann rufe ich Punkt 4 auf:

Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen

Ich stelle fest, dass es dazu keine Bemerkung gibt.

Ich rufe Punkt 5 auf:

Therapiekosten auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gibt es dazu Anmerkungen? – Ja bitte.

Frau Malack:

Ich habe noch eine kurze Nachfrage zum Zusatznutzen. Wir hatten ja den klinischen Erfolg als Reduzierung der Kontraktur definiert. Mich würde interessieren: Welche Aussagen zur Funktionalität der Finger und der Hand können Sie machen? Dies ist wichtig, da es viel alltagsspezifischer und für die Patienten relevanter ist.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Wer möchte antworten? Herr Leverkus? Legen Sie los.

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland):

Die Endpunkte, die Sie sehen, waren mit den Zulassungsbehörden abgesprochen und werden als patientenrelevant anerkannt. Darüber hinaus – da stimme ich Ihnen voll zu – gibt es sicherlich noch andere patientenrelevante Endpunkte, und es ist unser Ziel, diese in einer randomisierten Head-to-head-Studie im Vergleich zur Operation darzulegen. Wie wir jetzt gesehen haben, sind diese Parameter, mit denen man die Funktionalität misst, in der Indikation nicht so festgelegt, nicht so etabliert und nicht so validiert, wie wir uns das wünschen. Von daher wird man in einer Pilotstudie angemessene Funktionsparameter eruieren müssen.

Frau Malack:

Wirkliche Aussagen zur Funktionalität können Sie also zum heutigen Zeitpunkt nicht treffen?

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland):

Die Kontraktur sagt auch etwas über die Funktionalität aus.

(Frau Malack: Bedingt!)

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Wir nehmen das zur Kenntnis. – Herr Müller, Sie hatten eine Frage zu den Kosten?

Herr Müller:

Die Kosten sind ja Bestandteil des Beschlusses. Bei der Collagenase beruhen die Kosten vor allen Dingen darauf, wie viele Injektionen Sie pro Patient planen. Sie gehen von etwa zwei Injektionen aus. Können Sie dazu noch Angaben machen? Vielleicht könnten auch die Chirurgen sagen, ob schon Erfahrungen vorliegen, wie viele Injektionen man pro Patient benötigt. Die Zulassung geht ja von bis zu acht Injektionen aus; sie gibt sozusagen so viele frei.

Ich habe noch eine zweite Frage. Bei der Nadelfasziotomie werden keine Kosten angegeben. Liegen da Erfahrungen vor? Könnten die Chirurgen eine Größenordnung angeben, in welchem Bereich sich das bewegt und wie viele Prozeduren es bei der Nadelfasziotomie in etwa gibt? Mir geht es jetzt um vergleichbare Indikationen.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Zwei Themenkreise. – Herr Reimann, antworten Sie oder Herr Leverkus auf die erste Frage?

Herr Leverkus (Pfizer Deutschland):

In der Fachinformation steht geschrieben: bis zu maximal acht Injektionen. Das bedeutet nur, dass Erfahrungen mit bis zu maximal acht Injektionen vorliegen. Wir gehen nicht davon aus, dass das eine relevante Zahl ist. Wir haben in der Stellungnahme die Verteilung der Anzahl der Injektionen, zu denen es in den klinischen Prüfungen kam, aufgeschrieben. Sie werden sehen, dass ein sehr geringer Anteil der Patienten – um die 1 Prozent oder weniger – acht Injektionen bekommt. Die meisten bekommen ein, zwei Injektionen.

Sie fragen, wie wir die Anzahl der Injektionen pro Patient im Dossier abgeleitet haben. Es gibt eine Real-World-Studie, ein Chart-Review aus den USA. Bei dieser Studie hat man retrospektiv geschaut,

wie viele Injektionen die Patienten für einen Therapieerfolg benötigten. Der Therapieerfolg war anders definiert als bei der klinischen Prüfung. Es ging im Prinzip darum, ob der Patient mit dem Ergebnis zufrieden war oder weitere Injektionen gefordert hat. Aus dieser Untersuchung wissen wir – damals lag eine Interimsanalyse vor –: 1,09 Injektionen. Jetzt liegt die finale Analyse vor, die besagt: 1,08 Injektionen. Wir gehen daher von 1,08 Injektionen pro Gelenk aus.

Weiter gehen wir davon aus, dass bis zu drei Gelenke behandelt werden. Dazu haben wir uns in den klinischen Studien angeschaut, bei wie vielen Patienten ein Gelenk, bei wie vielen zwei Gelenke, bei wie vielen drei betroffen sind.

So kommen wir zu der Zahl von rund zwei Injektionen pro Patient.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Die zweite Frage bezog sich auf die Kosten der Nadelfasziotomie. Können Sie, Frau Baur, etwas dazu sagen?

Frau Dr. Baur (DGPRÄC):

Die Kosten hängen teilweise davon ab, wie oft man die Nadelfasziotomie durchführen muss. Man kann mit der Nadelfasziotomie mehrere Stränge auf einmal behandeln. Gewisse Einschränkungen ergeben sich, wenn es über das Grundgelenk hinaus geht, nicht aufgrund der Eingriffsgröße – man könnte auch dort weitermachen –, sondern der Gefahr, dort Nerven zu verletzen. Aber ansonsten kann man mehrere Stränge in einer Sitzung behandeln. Man braucht auch keine zweite Sitzung am nächsten Tag zum Aufdehnen; das passiert in der einen Sitzung.

Die Kosten muss man je nach Bundesland betrachten. Das ist ein Eingriff, der unter Abschnitt 1 des EBM fällt. Mit Vor- und Nachbereitung betragen die Kosten maximal ungefähr 250 Euro, eher weniger.

Die Nachbehandlung ist im Prinzip vergleichbar. Man braucht nach dem Eingriff, wenn es Gelenkkontrakturen gab, eine Nachtlagerungsschiene, einen Handschuh oder Ähnliches und manchmal auch Physio- oder Ergotherapie; das ist also vergleichbar. Dies sind die Kosten für einen Eingriff, für eine Anwendung.

Frau Dr. Böttcher (DGH):

Gerade wurde noch nach der Häufigkeit der perkutanen Nadelfasziotomie im Vergleich zu den anderen Verfahren gefragt. Dazu gibt es sehr unterschiedliche Zahlen. Wir haben nach wie vor keine epidemiologischen Daten dazu, weil das einfach nicht erfasst wird. Wir haben in der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie im Abstand von einem Jahr unter den anwesenden Mitgliedern beim Jahreskongress gefragt – es wurde einfach per Handzeichen geantwortet –, inwieweit die Methode angewandt wird, und dabei festgestellt, dass die Häufigkeit der Methode deutlich zunimmt. Beim letzten Mal haben deutlich mehr als 10 Prozent – ich glaube, an die 20 Prozent – der Mitglieder gesagt, dass sie in ihren ambulanten Einrichtungen reine perkutane Nadelfasziotomien durchführen. Es sind sicherlich mehr als die 3 bis 4 Prozent, die bei der Diskussion über Dupuytren-Behandlungen genannt werden; aber eine genaue Zahl haben wir nicht.

Herr Dr. Vöcking (Stellv. Vorsitzender):

Herr Leverkus, Ergänzungen?

Herr Leverkus (Pfizer):

Sie sagen, dass 20 Prozent der Handchirurgen das durchführen. Wir sagen aber, dass das 3,6 Prozent der Eingriffe sind. Das kann im Prinzip durchaus harmonieren. Das ist kein Widerspruch.

(Frau Dr. Böttcher (DGH): Schon klar!)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Gut. – Frau Baur.

Frau Dr. Baur (DGPRÄC):

Nur ganz kurz zur Häufigkeit: Die Behandlung entwickelt sich ja, zum Beispiel beim Karpaltunnel. Als das endoskopische Karpaltunneloperieren aufkam, haben sich auch die, die offen operiert haben, überlegt, ob es nicht auch vielleicht mit einem kleineren Schnitt geht.

So etwas Ähnliches passiert jetzt auch. Man hat früher radikal operiert, aber dann festgestellt, dass die Ergebnisse nicht so wie gewünscht waren. Große Eingriffe sind sehr aufwendig für den Patienten, und deren postoperative Ergebnisse sind nicht immer so, wie wir es uns wünschen. Das heißt, es ist im Fluss. Ich denke, auch jetzt, wo wieder eine neue Methode hinzugekommen ist, denkt man darüber nach und fragt: Was gibt es denn sonst noch? Was kann ich denn sonst irgendwie machen?

Ich kann nur von mir persönlich sagen, dass wir zunehmend Nadelfasziotomien durchführen. Das ist jetzt aber keine evidenzbasierte Geschichte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Ich glaube, das ist das große Handicap des gesamten Themas. – Bitte, Frau Malack.

Frau Malack:

Ich habe zu den Patientenzahlen die Frage, wie Sie auf ihre Zielpopulation kommen. Sie haben einen Wert für die OPs in Deutschland, die durchgeführt werden, und rechnen dann über die Delphi-Umfrage, nach der 53,5 Prozent der Operierten einen tastbaren Strang haben, wenn ich das richtig verstanden habe, runter auf die Zielpopulation, für die Sie Ihr Präparat eingesetzt sehen würden. Bei der Delphi-Umfrage haben Sie ja nur acht niedergelassene Ärzte befragt. Um welche Ärzte handelt es sich und in welcher Größenordnung kann man das ansiedeln, also wie valide sind die Daten bei acht Ärzten in ganz Deutschland?

Herr Leverkus (Pfizer):

Das fanden wir auch enttäuschend, dass nur acht Ärzte mitmachen wollten, aber das ist die Situation, vor der wir standen. Angesichts dieser Situation ist sicherlich sehr viel Variabilität drin. Das ist aber das, was wir zu dem Zeitpunkt als Best Available Evidence bekommen konnten. Obwohl wir uns das auch besser gewünscht hätten. Da gebe ich Ihnen recht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Herr Reimann, wollen Sie ergänzen?

Herr Dr. Reimann (Pfizer):

Kurz noch dazu: Wir haben schon versucht, die Patientenpopulation, die infrage kommt – sprich: die heute stationär behandelten Patienten und die ambulanten Patienten – als Ausgangsbasis für die Berechnung zu nehmen und eine Abschätzung zu treffen, für wie viele Patienten die Therapie infrage käme. Das ist natürlich letzten Endes fehlerbehaftet. Aber ich denke, die Gesamtpatientenpopulation, sowohl stationär als auch ambulant, haben wir sehr wohl erfasst.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Schönen Dank. – Herr Kaiser, Sie haben eine Frage.

Herr Dr. Kaiser:

Frau Baur, auch ich habe eine konkrete Nachfrage zur Aufteilung der Patienten auf die möglichen Therapieoptionen, und zwar nicht zwingend dahingehend, was in Deutschland gemacht wird. Können Sie, wenn Sie eine Therapieentscheidung nach den Kriterien, die Sie eben beschrieben haben, also betroffene Gelenke und Ähnliches, vornehmen, unter der Annahme, Xiapex® wäre jetzt nicht vorhanden, eine Abschätzung dafür geben, wie hoch der Prozentsatz der Patienten wäre, für die die Nadelfasziotomie infrage käme, und wie hoch der Prozentsatz der Patienten wäre, für die die Operation infrage kommt? Natürlich wiederum nur Patienten mit tastbarem Strang, also die die Kriterien für Xiapex® erfüllen, und nicht solche mit diffusem Wachstum.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Frau Baur, Sie sehen so aus, als ob Sie antworten möchten.

Frau Dr. Baur (DGPRÄC):

Ich habe gerade versucht, mir die letzten 30, 50 Patienten vorzustellen. Ich sage jetzt einmal aus dem Bauch heraus: 30 Prozent. Ich kann nur für mich und meine Kollegin sprechen: Wir bieten die Nadelfasziotomie den Patienten an und führen sie zunehmend durch. Wir vertun uns damit nichts. Wir können immer noch operieren. Es handelt sich um einen relativ kleinen Eingriff, für den man eine kleine Lokalanästhesie braucht. Am nächsten Tag kann das Pflaster im Prinzip weg. Das ist jetzt keine große belastende Situation.

Die Überlegung, wie behandle ich denn den Dupuytren, stelle ja nicht nur ich an. Das passiert auch bei den anderen Kollegen. So spielt sich dort auch etwas ab. Aber so aus dem Bauch raus wäre es das. Wenn es flächig in der Hohlhand und auf die Finger übergreifend ist, dann kann ich mit der Nadelfasziotomie nichts tun und mit Xiapex® nichts tun, zumindest gemäß heutiger Zulassungssituation. Möglicherweise kann man das damit gut behandeln. Möglicherweise könnte es für ein Rezidiv, wo man schon lange nicht mehr hineinoperieren möchte, eine sehr gute Option sein. Diese Frage stellt sich aber momentan nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Herr Kaiser, eine Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser:

Meinen Ausführungen zufolge wollte ich die Patienten mit dem diffusen Wachstum ausschließen, für die auch Xiapex® nicht infrage kommt. Bezieht sich jetzt Ihr Verhältnis 30 zu 70 – klar, dass das jetzt aufgrund der letzten Patientinnen und Patienten geschätzt ist – auf alle Patienten oder auf diejenigen, für die Xiapex® theoretisch infrage käme?

Frau Dr. Baur (DGPRÄC):

Auf alle Patienten.

Herr Dr. Kaiser:

Auf alle. – Für die Xiapex® infrage kommt: Wie viel Prozent?

Frau Dr. Baur (DGPRÄC):

Auf alle Dupuytren-Patienten, die überhaupt eine Behandlungsnotwendigkeit haben. Also derjenige, der einen Knoten oder einen Strang ohne Funktionsdefizit hat, wird von mir weder mit dem einen noch mit dem anderen behandelt, sondern ich erkläre ihm, was er hat und unter welchen Umständen er wiederkommen muss. Aber geschätzt 30 Prozent wären es, die eine Behandlungsnotwendigkeit haben oder von einer Behandlung profitieren können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser:

Wie viele von den 70 Prozent, die Sie jetzt bei der Operation klassifiziert hatten, sind solche, die ein flächiges Wachstum haben, für die auch Xiapex® nicht infrage käme?

Frau Dr. Baur (DGPRÄC):

Die wir heute operieren, sind entweder die, die flächig sind, die ein ausgedehntes Rezidiv haben, die Beugekontraktoren in den Mittelgelenken haben, die ich mit den anderen Behandlungen nicht ausreichend bedienen kann. Also fortgeschrittene schwere Stadien bzw. Rezidive. Wir haben auch relativ viele Rezidive in der handchirurgischen Praxis.

Herr Dr. Kaiser:

Konkret: Sind diejenigen, die Sie operieren, eigentlich fast ausschließlich keine Patienten, für die Xiapex® infrage käme?

Frau Dr. Baur (DGPRÄC):

Aus meiner Sicht muss man die Nadelfasziotomie und Xiapex® miteinander vergleichen, weil das die Indikationen sind mit den isolierten Strängen, die ich aus heutiger Sicht mit dem einen und mit dem anderen behandeln kann. Das ist das, was wir auch momentan so durchführen. Man muss dem Patienten alle Behandlungsmethoden erklären und vortragen. Dann muss man gemeinsam eine Entscheidung fällen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Schönen Dank. – Frau Urban und dann vielleicht abschließend Frau Nahnauer.

Frau Dr. Urban:

Wir würden gerne wissen, welche Fachrichtungen in der Delphi-Befragung, die Frau Malack eben angesprochen hat, vertreten waren.

Herr Dr. Biedermann (Pfizer):

Das waren ausschließlich Handchirurgen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Sie sprachen gerade Rezidive an. Sehen Sie Xiapex[®] auch in der Rezidivbehandlung, wenn eine chirurgische Intervention oder Nadelintervention im Vorfeld stattgefunden hat?

Herr Dr. Biedermann (Pfizer):

In der Studie, die mit Xiapex[®] durchgeführt wurde, waren auch Patienten, die Rezidive hatten. Insofern sehen wir auch da die Option, mit Xiapex[®] zu behandeln. Für die Zulassung ist das nicht der Fall.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Ich schau jetzt einmal in die Runde, ob es noch interessierte Fragesteller gibt. – Ich sehe, das ist nicht der Fall.

Wir kommen dann zum Ende der Anhörung. Haben Sie das Interesse, noch einmal abschließend eine Würdigung vorzunehmen bzw. darzustellen, wie Sie das sehen? Ansonsten würde ich das Schlusswort sprechen.

Herr Dr. Reimann (Pfizer):

Ganz kurz zwei, drei Anmerkungen. Zum einen wollen wir mit dem Bekenntnis, eine Head-to-Head-Studie durchzuführen, signalisieren, dass wir als Unternehmen ein sehr starkes Interesse daran haben, Xiapex[®] für deutsche Patienten verfügbar zu haben, und uns entsprechend auch im Konzern europa- und auch weltweit dafür eingesetzt haben, die Studie nach Deutschland zu bekommen, um die Evidenzkriterien tatsächlich belegen zu können.

Zum Zweiten glauben wir, dass nach den dargestellten Aspekten im Statement, aber auch heute in der Anhörung, durchaus Anhaltspunkte für einen momentan nicht belegten Zusatznutzen vorhanden sein können. Über die angesprochenen, nicht im Rahmen der Evidenzbetrachtung verfolgten Kriterien hinaus gibt es sicherlich Aspekte – kürzere Behandlungsdauer usw.; das will ich jetzt nicht alles wiederholen –, für die keine Evidenzbetrachtung stattgefunden hat, die aber auch für einen Zusatznutzen sprechen. Ich möchte diesbezüglich auf die Darstellung von Herrn Wach aus Sicht der Patienten verweisen. Wir würden gerne das Thema Anhaltspunkte mit Evidenz belegen wollen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):

Schönen Dank, Herr Reimann. Sie haben an der Diskussion schon gemerkt, wie interessiert man an den verschiedenen Themen wie Vergleich Frage-Nutzen etc. war. Sie können davon ausgehen, dass all das, was heute diskutiert bzw. von Ihnen vorgetragen wurde, Einfluss auf die Entscheidungsfindung haben wird. Ob das genau in Ihrem Interesse ist, wird sich später herausstellen.

Ich bedanke mich jedenfalls ganz herzlich bei Ihnen und allen Beteiligten für die Teilnahme, für die interessanten Fragen, Diskussionen und Antworten und schließe damit ganz formell die Anhörung.

Dieser Teil der Sitzung ist damit beendet und geschlossen.

Schönen Dank, ich wünsche Ihnen alles Gute. Bleiben Sie insbesondere gesund.

(Schluss: 12.30 Uhr)

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aufbereitung der Fachabteilung Medizin zur zweckmäßigen Vergleichstherapien zur medikamentösen Therapie 2011-B-001

Übersicht zu Bewertungen und Evidenz basierend auf:

1. G-BA Beschlüsse, IQWiG-Berichte, (DMPs): nicht vorhanden
2. Leitlinien
3. Systematische Reviews
4. andere Bewertungs-Institutionen

Es liegt keine Evidenz aus Beschlüssen des G-BA, den IQWiG-Berichten oder DMP-Empfehlungen vor. Es konnten keine *evidenzbasierten* Leitlinien europäischer oder amerikanischer Fachgesellschaften identifiziert werden. Es wurden lediglich zwei „Interventional procedure guidances“ des NICE zur Nadelfasziotomie und zur Radiotherapie identifiziert.

Zum Nutznachweis einer Vergleichstherapie liegen keine RCTs vor, die ein Therapieverfahren gegen Placebo bzw. Nicht-intervention vergleichen.

In einer systematischen Suche nach Leitlinien und Reviews wurden keine evidenz-basierten Leitlinien identifiziert, 2 Procedure Guidances des NICE aus England und 2 systematische Übersichtsarbeiten zu primären therapeutischen Verfahren. Die beiden Reviews basieren auf einer systematischen und nachvollziehbaren Literatursuche (in Becker 2010: von 1950 bis 2009 [Fokus auf primäre Dupuytren'sche Kontraktur, keine Biasbewertung der Studien] und in Brandt 2010: von 1999 bis 2009). Den Reviews nach liegen einige randomisierte oder pseudo-randomisierte Studien vor, die verschiedene chirurgische Verfahren (van Rijssen 2006) bzw. Schnitttechniken vergleichen. Zusätzlich berichten die Reviews noch über retrospektive Studien und Fallserien.

Die nachfolgende Übersicht enthält identifizierte Quellen, die als Hintergrundinformation dienen können. Die Studien selbst zum Vergleich verschiedener Verfahren und Schnitttechniken innerhalb ähnlicher Verfahren wurden nicht eigens bewertet, sondern die Beschreibung aus den beiden Reviews übernommen. Generell wird in den Reviews die unzureichende Länge des Follow-ups beklagt (short-term trials) und die meist fehlende Standardisierung der Endpunkt-Messungen und oftmals unzureichende Erhebung von Symptomen und Funktionsfähigkeit (oftmals nur Messung des Bewegungsausmaßes). Ein Fazit der Reviews lautet, dass es keine neueren vergleichenden Studien gibt, die eine Überlegenheit der aggressiveren radikalen Fasziektomie oder Dermatofasziektomie versus der partiellen Fasziektomie zeigen (Brandt 2010) bzw. dass es nicht möglich ist, die Verfahren kritisch und valide zu vergleichen aufgrund großer Defizite der Berichtsqualität. Dagegen gäbe es einige wenige Evidenz, dass Wundschließung durch lokale Hautlappen mit oder ohne Hauttransplantate besser seien als Schließung durch sekundäre Wundheilung (Brandt 2010).

Quelle	Perkutane Nadelfasziotomie (PNF, Nadel-Aponeurotomie) Perkutane Fasziotomie	Offene Fasziotomie	Partielle und segmentielle («limited») Fasziotomie (Aponeurektomie)	Komplette Fasziotomie (Aponeurektomie)	Dermato-fasziotomie	Radiotherapie
Guidances	<p><i>Interventional procedure guidance (NICE, 2003-2004)</i></p> <p>Evidenzgrundlage: 7 Publikationen zu Fallserien + Expertenmeinungen</p> <p>Wirksamkeit: Kurzzeitige Reduktion der Kontraktion. Die Rezidivrate liegt bei 50% nach 3-5 Jahren. Hinweise für eine bessere Wirksamkeit bei geringeren Schweregraden.</p> <p><u>Sicherheit:</u> Hautrisse, lokale Schmerzen, Nervenverletzungen, Sehnenverletzungen</p> <p><u>NICE Fazit:</u> Evidenz ist adäquat für den Einsatz der Methode bei üblichen</p>	-	-	-		<p><i>Interventional procedure guidance (NICE, 2010)</i></p> <p>Evidenzgrundlage: 1 RCT und 2 Fallserien (Evidenz aus Fallserien hier nicht extrahiert) + Expertenmeinungen.</p> <p><u>Wirksamkeit:</u> das RCT von <i>Seegenschmiedt 2001</i> (N=129, 198 Hände) zum Vergleich von zwei Strahlendosierungen (30Gy vs. 21 Gy) berichtet eine Symptomreduktion (Anzahl und Beschaffenheit der Stränge und Knoten, Grad der Kontraktion) 56% und 53% der Hände nach 1 Jahr.</p> <p><u>Sicherheit:</u> Im o.g. RCT zeigten sich chronisch toxische Fälle (16% bzw. 11%) nach 3 Monaten: Hauttrockenheit, erhöhte Desquamation, milde Hautatrophie, geringfügige subkutane Fibrose. Erhöhte Temperatur- und Schmerzempfindlichkeit (4% der Hände) nach 1 Jahr.</p>

	Bestimmungen des Clinical Governance.					<u>NICE Fazit:</u> Evidenz ist limitiert. Anwendung in Verbindung mit besonderen Bestimmungen des Clinical Governance, zur Genehmigung und Überwachung.
RCTs bzw. Vergleichen de Studien	<p>van Rijssen 2006 (Level II Evidence, Pseudo-randomisierung)</p> <p>PNF im Vergleich zu "limited fasciectomy" nach 6 Wochen. Verbesserung des Streckungsdefizits um 63% vs. 79% bei "limited fasciectomy" ($p < 0,05$), Überlegenheit auch bei schwereren Krankheitsstadien (Tubiana III und IV).</p> <p>Schwerwiegende Komplikationen bei 0% vs. 5% bei "limited fasciectomy"</p>	<p>Citron 2003 (Level II Evidence, Pseudo-randomisierung)</p> <p>erneutes Auftreten (Rückfall) nach mittlerem Follow-up von 2,2 Jahren bei N=7/14 mit transversem Schnitt und direktem Verschluss vs N=1/13 mit longitudinalem Schnitt und z-plasty Lappentechnik ($p < 0.05$)</p>	<p>van Rijssen 2006 (siehe PNF)</p> <p>Ullah 2009 (s. Dermatofasziektomie)</p> <p>Skoff 2004 (Level II Evidence, Pseudo-randomisierung)</p> <p>open palm transversale Schnitttechnik mit sekundärer Wundheilung (N=10, Follow-up 3,5 J) vs gleiche Schnitttechnik mit Hauttransplantat als Verschluss (N=20, Follow-up 2,7 J): erneutes Auftreten (Rückfall) bei N=5 open palm technique vs N=0 mit Hauttransplantat ($p < 0.05$); Heilungszeit 28dd vs 40dd (open palm, $P < 0.05$); Disabilities of arm, shoulder and hand scores: von 37 Punkten präoperativ auf 30 Punkte postoperative in beiden Gruppen</p> <p>Citron 2005</p>		<p>Ullah 2009 (Level II Evidence):</p> <p>N=79 randomisierte Patienten; Limited Fasziektomie mit Z-plasty Verschluss (46 Finger) vs Dermatofasziektomie plus „firebreak“ skin graft (44 Finger). erneutes Auftreten (Rückfall) nach 3 Jahren bei N=5 (10,9%) mit Z-plasty Verschluss und N=6 (13,6%) mit Transplantat ($P=0.7$)</p>	<p>Seegenschmiedt 2001 (siehe NICE)</p>

			<p>(Level II Evidence)</p> <p>erneutes Auftreten (Rückfall) bei 33% von N=33 mit longitudinalem Schnitt und Verschluss mit Z-plasty Lappentechnik vs 18% von N=46 mit Bruners Schnitt und Y-V-plasty (p>0.05)</p>			
--	--	--	---	--	--	--

Weitere berücksichtigte Quellen:

NHS Clinical Knowledge Summaries „Dupuytren's disease“.

Keine relevanten Erkenntnisse. Übersicht verfügbarer Optionen basierend auf der Interventional procedure guidance zur PNF und zur Radiotherapie sowie auf Expertenmeinungen.

Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie. Konsensbasierte Leitlinie Dupuytren'sche Kontraktur.

Es werden lediglich verschiedene Operationsprinzipien aufgeführt:

- Perkutane Nadeldissektion
- Chordotomie
- Bei perkutaner und subkutaner Durchtrennung der Kontrakturstränge ist die Gefahr von Rezidiven und Nervenverletzungen groß!
- Begrenzte Strangexzision: Rezidivgefahr groß!
- Partielle oder totale Aponeurektomie
- Erforderlichenfalls zusätzlich Neurolyse, Arteriolyse, Arthrolyse (selten mit temporärer Kirschnerdrahttransfixation), und/oder Open-palm-Technik.
- Arthrodese (proximales, selten distales Interphalangealgelenk)
- Fingeramputation
- Transmetakarpale Amputation mit Handverschmälerung Obsolet
- Zytostatika, Röntgenbestrahlung
- Operation eines isolierten symptomlosen Knotens

Kurzbeschreibung der Verfahren

(Aus: Wendy Wing-Heen-Lo Wong, et Frank R Rogers: Hand, Dupuytren Disease. emedicine.medscape.com, Updated: Jul 30, 2010)

Epidemiology: Dupuytren disease is a benign fibroproliferative disorder of unclear etiology and pathogenesis. It occurs primarily in people of Northern European descent, specifically, from the Scandinavian countries and the United Kingdom.[1,2] This condition is rare in Asian and American Indian individuals and very rare in Africans.[3] Men are more commonly affected than women; the male-to-female ratio ranges from 3:1 to 9.5:1 in Europe and Australia, respectively. [5,6,7,8] A study conducted in Boston, Massachusetts, reported a ratio of 4:1 for patients younger than 54 years; this ratio approached 1:1 with advancing patient age.[8]In Australia, as many as 20% of men older than 60 years are affected.

Types of Surgery

Some believe that early surgical intervention is more likely than delayed operation to yield excellent results, while others believe radical prophylactic palmar clearance potentiates need for revisions with the natural disease progression.[3,15]Surgical techniques for Dupuytren disease include closed and open fasciotomy, regional or limited palmar fasciectomy, and extended or total fasciectomy.

Fasciotomy

In **closed fasciotomy** for Dupuytren disease, a limiting cord of diseased superficial fascia is incised via an overlying skin incision. This technique can be successful in MP contractures but is not as useful for PIP contracture, since more than one cord is usually present. Closed fasciotomy presents some risk of neurovascular injury. **Open fasciotomy** allows direct visualization of neurovascular structures. The recurrence rate is also high. Open fasciotomy is usually reserved for patients who cannot tolerate a more extensive procedure.

Segmental aponeurectomy of Moermans[66,67]is a procedure intermediately between simple fasciotomy and limited fasciectomy. Moermans claims that a Dupuytren cord can resolve once the tension across it is diminished. A prospective study performed by Andrew demonstrated a recurrence rate comparable to other techniques with fewer complications.[68]This is also an outpatient procedure.

A more recent variation is **percutaneous needle fasciotomy (PNF)**. This minimally invasive procedure is usually performed as an office procedure under local anesthesia. In **regional or limited fasciectomy**, only the diseased parts of the superficial fascial aponeurosis are excised; eg, in the palm, pretendinous cords and involved natatory ligaments; in the fingers, only those structures visibly affected. Although Dupuytren disease may reoccur or progress by extension in the nonoperated areas of the hand, good results have been obtained with a acceptable complication rates.[73,15] **Limited palmar fasciectomy is the most commonly performed procedure for Dupuytren disease.** Hueston more carefully described the complications in 96 operated hands, finding hematoma in 7.5%, problematic or persistent edema in 15.5%, digital nerve injury in 2 %, skin necrosis in 2%, and wound infection in 1%.[15] "Functional recovery" was delayed beyond 6 weeks in 15.5%. He found the lower rate of hematomas to be less than half of that reported in radical fasciectomy. At 2-y follow-up in this series, 27 patients were found to have "extension" and 12 patients had true recurrence of diseased tissue. These results led Hueston to conclude that this limited fasciectomy does not prevent recurrence but did allow correction of deformity with more rapid recovery of hand function.

Radical (total) fasciectomy

Radical surgery was thought by McIndoe and Beare to "cure" Dupuytren disease.[3] They sought to eliminate recurrent Dupuytren disease through complete removal of the palmar aponeurosis and natatory ligaments, based on the idea that Dupuytren nodules cannot form if no remnant of palmar fascia is present. In the digits, all diseased cords and tissue that may be affected are excised. McIndoe and Beare[3] reported satisfactory results in over 200 cases with an extended or total palmar fasciectomy utilizing a transverse palmar incision with separate Z-plasty incisions used, when necessary, in the digits. They reported that skin grafting was practically never necessary. They reported satisfactory results in more than 200 cases without specific data on complications.

While McIndoe and Beare believed that small hematomas would drain spontaneously, others report hematoma formation with subsequent swelling and stiffness (as well as infection) to be a formidable problem with this procedure.[15]Unfortunately, recurrent disease was not eliminated by the more extensive surgery. Hueston found a nearly equal recurrence rate at 5- to 15-y follow-up in a comparison of limited fasciectomy and more radical procedures.[15] He reserved radical fasciectomy for those few patients with extensive and diffuse involvement of the entire palm in Dupuytren disease. He found this approach to be necessary in roughly 10 % of his patients.

McCash reduced the incidence of hematoma by leaving his transverse palmar incision open for closure by secondary intention (open palm technique).[74] The McCash technique is most often used when diffuse involvement of the entire palm dictates extended or radical fasciectomy. A delayed skin graft can be employed for closure of the palmar wound.

Dermofasciectomy

Hueston encountered a 28% overall rate of recurrence following surgical treatment of Dupuytren disease. Early and aggressive (or repeated) recurrence was seen in younger patients. Hueston found that full-thickness skin grafts appeared to "arrest" this process. He **theorized that the skin flaps overlying fasciectomy were the (extrinsic) source of recurrent Dupuytren tissue rather than unresected elements of palmar fascia left after fasciectomy.**[75,76] These observations led him to employ dermofasciectomy for recurrent disease, particularly in the digits. In **dermofasciectomy, diseased fascia and the overlying skin are excised completely, and full-thickness skin grafting is applied for closure.** Later reports of McCann and Logan suggested the dermis as a possible source for myofibroblasts causing recurrent disease.[77] Tonkin reported that dermofasciectomy with skin grafting prevented recurrent Dupuytren disease without compromising hand function, suggesting it as a prophylactic approach in young patients with Dupuytren diathesis.[78] Logan recommended dermofasciectomy as the first line of treatment for recurrent digital Dupuytren disease but found that it did not prevent recurrence in all cases.[79] Other authors have confirmed recurrent Dupuytren disease following this procedure.[80,81] Subsequently, Armstrong et al found a recurrence rate of 11.6% in 103 patients undergoing dermofasciectomy, but they still advanced it as the best method for control of "diffuse Dupuytren disease with involvement of the skin." [82] They stated the possibility that dermofasciectomy was not popular because of concerns about the success of the skin grafting required.

Skin grafting

Excision of skin (and fascia) leaves a wound that requires additional coverage. Although McIndoe and Beare believed that grafts were practically unnecessary,[3,83] they reported a lower recurrence rate of Dupuytren disease when grafts or flaps were placed in flexion creases. Generally, the latter believes that skin replacement should be reserved for young patients who have an active diathesis, postfasciectomy recurrence, or a rapid progression of skin fixation and deformity.[84] Skin grafting has also been used in conjunction with the open-palm technique of McCash. Good results with a technique of limited palmar fasciectomy with skin grafting have been reported.[85] More recent reports have not confirmed either lower rate of recurrence or better functional results when skin grafting is combined with other procedures.[86]