

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum  
(Xiapex<sup>®</sup>)*

Pfizer Pharma GmbH  
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers  
Pfizer Specialty UK Limited

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 01. November 2011

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	13
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	16
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	18

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	16
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	17
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	17
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CRPS	Complex regional pain syndrome (sympathische Reflexdystrophie / Morbus Sudeck)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized Controlled Trial
SEM	Standard Error of the Mean (Standardfehler)

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Specialty UK Limited
<b>Anschrift:</b>	Linkstraße 10 10785 Berlin

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Friedrich Wilhelm Leverkus
<b>Position:</b>	Director Health Economics and Outcomes Research
<b>Adresse:</b>	Pfizer Pharma GmbH Postfach 61 01 94 10922 Berlin
<b>Telefon:</b>	+49 30 55 00 55 52357
<b>Fax:</b>	+49 30 21 502681
<b>E-Mail:</b>	friedhelm.leverkus@pfizer.com
<b>Unterschrift:</b>	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Pfizer Specialty UK Limited
<b>Anschrift:</b>	Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Mikrobielle Collagenase* aus <i>Clostridium histolyticum</i></b> * Eine Mischung von zwei Collagenase-Enzymen, die gemeinsam exprimiert und mittels anaerober Fermentation eines phänotypisch gewählten Stammes von <i>Clostridium histolyticum</i> gewonnen werden.
<b>Markenname:</b>	<b>Xiapex</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>M09AB02</b>

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

In Deutschland und weltweit ist kein Medikament zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur zugelassen. Die Dupuytren'sche Kontraktur wird zurzeit fast ausschließlich chirurgisch behandelt. Dabei wird die mechanische Ursache der Kontraktur operativ entfernt oder korrigiert.

Xiapex ist die erste und einzige zugelassene nicht-operative Methode zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur. Der Wirkmechanismus beruht auf der enzymatischen Auflösung des Dupuytren'schen Collagenstranges. Xiapex besteht aus einem Gemisch von clostridialen Collagenasen der Klasse I (AUX-I) und Klasse II (AUX-II), die interstitielles Collagen an unterschiedlichen Orten des Moleküls enzymatisch spalten. Beide Collagenase-Klassen bieten somit eine breitgestreute hydrolytische Aktivität gegen Collagen. 24 Stunden nach Injektion wird das behandelte Gelenk, vorzugsweise unter lokaler Betäubung, vom Arzt manuell gestreckt, wobei der durch die Collagenaseaktivität verdaute Dupuytren-Strang zerrissen wird. Der Patient gewinnt sofort die passive Streckfähigkeit des betroffenen Gelenkes zurück.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der enzymatische Verdau der die Dupuytren'schen Kontraktur verursachenden Stränge ist ein innovativer Therapieansatz und bietet erstmalig eine nicht-operative Behandlungsalternative für Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Xiapex ist indiziert zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang	28. Februar 2011	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Dupuytren'sche Kontraktur	Partielle Fasziektomie

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Pfizer schließt sich der durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten Unterteilung in 2 Anwendungsgebiete in Abhängigkeit von der Beugekontraktur mit jeweils unterschiedlicher Vergleichstherapie aus wichtigen medizinisch-wissenschaftlichen und rechtlichen Gründen nicht an (Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

Zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur steht momentan kein zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung. Die medizinische Fachliteratur bezeichnet die partielle Fasziektomie als „Standardtherapie“. Die bei weitem häufigste Behandlungsmethode (>80%) in Deutschland ist die chirurgische Entfernung von befallenem Gewebe durch partielle Fasziektomie. Dieses Verfahren ist durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) erbringbar. Der patientenrelevante Nutzen der partiellen Fasziektomie wurde durch den G-BA

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bisher nicht untersucht, ist jedoch durch zahlreiche Studien, zumeist niedriger Evidenzgrade, belegt.

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse muss die partielle Fasziektomie als zweckmäßige Vergleichstherapie der Dupuytren'schen Kontraktur angesehen werden.

Hilfsweise wird auf Grundlage der verfügbaren klinischen Studien ebenfalls der patientenrelevante Nutzen und Zusatznutzen gemäß der durch den G-BA festgelegten Einteilung der Anwendungsgebiete nach Graden der Kontraktur (Tubiana-Klassifikation) im Vergleich zu der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie für Subgruppen dargestellt (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1.3.7).

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Der medizinische Nutzen von Xiapex im Vergleich zu Placebo wurde mittels einer Meta-Analyse dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte „Klinischer Erfolg“ (Odds Ratio [OR]: 34,75 [95 %-Konfidenzintervall]: 26,19 [12,49; 54,95]) und „Verbesserung des Bewegungsumfangs“ (Mittelwertdifferenz: 28,17° [23,05°; 33,29°]) wurde ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Nutzen von Xiapex gegenüber Placebo belegt. Dieser Effekt zeigte sich auch für alle Subgruppen. Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse von Xiapex ist gegenüber der von Placebo statistisch signifikant erhöht (OR: 22,29 [7,83; 63,45]). In Bezug auf die Gesamtraten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (OR: 2,06 [0,55; 7,72]) und der Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse (OR: 3,63 [0,19; 70,95]) liefert die Meta-Analyse jedoch keinen Beleg für einen Schaden von Xiapex.

Die im vorliegenden Dossier betrachteten Interventionen beschreiben 2 methodisch grundsätzlich verschiedene Verfahren zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur. Die Verfahrensordnung des G-BA sieht für die Nutzenbewertung zwar auch Vergleiche zwischen medikamentösen und nicht-medikamentösen Interventionen vor, jedoch ist die Umsetzung

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eines solchen Vergleiches innerhalb der Strukturvorgaben des Dossiers kaum erbringbar. Erschwert wird dies in diesem konkreten Fall zudem durch unterschiedliche Therapiebewertungen (z. B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gegenüber Komplikationen) und Evidenzgrade der verfügbaren Studien. Der medizinische Zusatznutzen von Xiapex wurde daher auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz durch einen nicht adjustierten indirekten Vergleich mit der partiellen Fasziektomie dargestellt.

Für die patientenrelevanten Endpunkte zur klinischen Wirksamkeit („Klinischer Erfolg“ bzw. vollständige Streckung auf  $<5^\circ$ , Veränderung des Bewegungsradius, Rezidivrate) konnten trotz der unterschiedlichen Endpunktdefinitionen und Operationalisierung vergleichbare Ergebnisse erzielt werden. Unter Berücksichtigung der begrenzten Aussagekraft eines nicht adjustierten indirekten Vergleiches kann ein Zusatznutzen hinsichtlich dieser Parameter nicht quantifiziert werden.

Nach Xiapex-Behandlung treten Nebenwirkungen auf, die typischerweise mit einer Injektion assoziiert sind. Am häufigsten ( $>25\%$  der Patienten) wurden periphere Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle, Hämorrhagie, Ekchymose, Schmerzen in den Extremitäten und Schmerz-/Druckempfindlichkeit als therapiebezogene unerwünschte Ereignisse beobachtet. Im Gegensatz zu medikamentösen Interventionen unterliegt die Erfassung und Dokumentation der UE bei operativen Eingriffen keinen allgemein verbindlichen Regularien. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der Methodik einer invasiven handchirurgischen Maßnahme in jedem Fall mit Schmerzen, Schwellungen, Rötungen und im Verlauf der Wundheilung mit Narbenbildung und dadurch verursachter Empfindungsstörungen zu rechnen ist, auch wenn dies nicht dokumentiert wird. Die typischerweise bei einer Operation auftretenden Komplikationen, wie Infektionen, Arterien-, und Nervenverletzung wurden bei Xiapex-Behandlung nicht beobachtet; das Auftreten von Hämatomen, Hautschäden sowie Neurapraxie konnte durch Xiapex weitgehend vermieden werden.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Dupuytren'sche Kontraktur	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Der nicht adjustierte indirekte Vergleich von Xiapex mit partieller Fasziektomie zeigt hinsichtlich der Wirksamkeit (klinischer Erfolg, Veränderung der Kontraktur, Rezidivrate) vergleichbare Ergebnisse. Hinsichtlich der Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) ist die Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur mit Xiapex der partiellen Fasziektomie erheblich überlegen, sodass der Zusatznutzen von Xiapex gegenüber partieller Fasziektomie auf der weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen der Operation mit all ihren Gefahren und Risiken beruht.

Aus der Zusammenschau der Ergebnisse pro Endpunkt lässt sich für Xiapex ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Die Behandlung mit Xiapex stellt eine medizinische Innovation dar, da sie die einzige wirksame medikamentöse Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur darstellt. Die zu vergleichenden Interventionen unterscheiden sich aufgrund ihrer unterschiedlichen Methodik und regulatorischen Anforderungen derart, dass kein direkter oder adjustierter indirekter Vergleich möglich ist. Die nicht adjustierte Gegenüberstellung aller relevanter verfügbaren Daten spiegelt jedoch die derzeitige Behandlungssituation in Deutschland wider und reflektiert den aktuellen Stand der Wissenschaft.

Die Einführung einer medikamentösen Behandlungsoption für Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur stellt daher einen erheblichen Zusatznutzen dar, da mit einer nicht-invasiven Therapie die Durchführung einer Operation und die damit assoziierten Risiken, Komplikationen und Einschränkungen vermieden werden können. Dieser Zusatznutzen ist erheblich im Sinne einer nachhaltigen und gegenüber dem chirurgischen Eingriff nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Die Verbesserung des therapielevanten Nutzens liegt in der weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Risiken und Nebenwirkungen des chirurgischen Eingriffs einer partiellen Fasziektomie.

Durch den nicht adjustierten indirekten Vergleich der Interventionen lässt sich der Zusatznutzen lediglich abschätzen. Gesicherte Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte zur Wirksamkeit können, aufgrund unterschiedlicher regulatorischer Anforderungen und Operationalisierung der Endpunkte sowie der Heterogenität der Ergebnisse innerhalb der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, nicht getroffen werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auf medizinischer Basis, d. h. unter Berücksichtigung der Invasivität der partiellen Fasziektomie, der damit zwangsläufig verursachten Gewebsschädigungen und ihrer einhergehenden Risiken und Komplikationen, lässt sich trotz der geringen Aussagekraft der Nachweise hinsichtlich des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ ein Zusatznutzen von Xiapex ableiten, da eine Injektion weniger Schmerzen, Komplikationen und/oder Narbenbildungen verursacht und die Risiken und Gefahren einer partiellen Fasziektomie ausschließt. Diese Feststellung bedarf keiner klinischen Überprüfung, sondern ergibt sich rein aus der unterschiedlichen Invasivität beider Interventionen (Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

### **1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

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

Die Dupuytren'sche Kontraktur ist charakterisiert durch verschiedene Verlaufsformen. Nach anfänglichem Erscheinen von Knoten bilden sich narbenartige Collagenstränge. Diese können eher diffuse Strukturen ausbilden oder sich zu gut abgegrenzten, sehnenähnlichen Strängen formieren. Letztere lassen sich leicht durch die Hautoberfläche ertasten und sind deshalb zur Behandlung durch Xiapex-Injektion indiziert.

Zur Häufigkeit der Verlaufsformen liegen keine statistisch gesicherten Erkenntnisse in der medizinischen Fachliteratur vor. Zur Abschätzung der Häufigkeit dieser Verlaufsform wurde eine Erhebung unter Fachärzten im Rahmen einer Delphi-Befragung durchgeführt. Danach schätzen mit der Dupuytren'schen Kontraktur befasste Handchirurgen und Orthopäden das Auftreten eines „tastbaren Stranges“ unter ihren Patienten auf 65,2% ( $\pm 4,3$  SEM) aller Patienten, die sich in ihrer Praxis vorstellen. Unter denjenigen Patienten, die sich schließlich einer chirurgischen Korrektur unterziehen, ist der Anteil 53,5% ( $\pm 7,3$  SEM). Diese Patientengruppe ist somit auch die Zielpopulation für eine Behandlung mit Xiapex.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Dauerhaft kontrahierte Finger haben beim Patienten schwere funktionelle Einschränkungen bis zur Unbrauchbarkeit der Hand zur Folge. So haben Betroffene z.B. Schwierigkeiten bei der Ausübung ihrer beruflichen Tätigkeiten, sich zu waschen und zu kämmen, Hände zu schütteln oder jemanden zu streicheln und Gegenstände zu greifen und zu halten.

Die Symptome einer Dupuytren'schen Kontraktur werden derzeit chirurgisch behandelt. Allgemeine Risiken sind dabei mit den Anästhesieverfahren und den unvermeidlichen Gewebeschädigungen eines chirurgischen Eingriffs assoziiert. Neben der möglichen Unverträglichkeit der Anästhesie führt jeder operative Eingriff zu akuten Schmerzen, Schwellungen und Blutungen sowie zu anschließender Narbenbildung mit dauerhafter Sensibilitätsstörung.

Risiken spezifisch für das jeweilige Operationsverfahren schließen Nervenverletzungen, Wundnekrosen, Weichteilschwellungen und Durchblutungsstörungen ein. Die häufigsten Komplikationen der Vergleichstherapie partielle Fasziektomie sind *complex regional pain syndrome* (CRPS, 1,8-38,5%), Empfindungsstörungen (1,0-25,0%) und Schmerzen (2,4-20,4%).

Operationen bedingen eine verlängerte Rekonvaleszenz und fördern durch die assoziierte Narbenbildung die Rezidivneigung.

Xiapex bietet eine nachhaltig wirksame Behandlung unter Vermeidung der mit einer Operation verbundenen, z. T. schweren Risiken und Nebenwirkungen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Dupuytren'sche Kontraktur	19.153 Patienten/Jahr

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])*

Bei Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur ergibt sich der Zusatznutzen der Xiapex-Behandlung aus der Vermeidung der negativen Begleiterscheinungen und Risiken der partiellen Fasziektomie bei gleicher Wirksamkeit der Behandlungen.

Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, wurde eine umfangreiche Meta-Analyse der Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien (*randomized controlled trial*, RCT) mit Xiapex einschließlich Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, dem betroffenen Gelenk und Schweregrad der Erkrankung durchgeführt. Xiapex zeigte für alle betrachteten patientenrelevanten Endpunkte in allen untersuchten Subgruppen einen statistisch signifikanten Nutzen gegenüber der Placebo-Behandlung.

In der gesamten Literatur konnte nur eine Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden, die Ergebnisse nach Krankheitsschwere stratifiziert. Deskriptiv wurden die beschriebenen Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ gemäß der Tubiana-Stadien verglichen. Es sind keine Unterschiede für den Endpunkt „Veränderung der Kontraktur“ in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung zwischen Xiapex und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ersichtlich.

Demnach besteht für alle Patienten, für die eine Xiapex-Behandlung indiziert ist - unabhängig von der Krankheitsschwere - durch die Vermeidung der Operation und der damit assoziierten Risiken und Komplikationen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen.

Dieser Zusatznutzen ist erheblich im Sinne einer nachhaltigen und gegenüber dem chirurgischen Eingriff nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Die Verbesserung des therapielevanten Nutzens liegt in der weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Risiken und Nebenwirkungen des chirurgischen Eingriffs einer partiellen Fasziektomie.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Dupuytren'sche Kontraktur	Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur mit einem tastbaren Strang.	erheblich	19.153/Jahr

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Dupuytren'sche Kontraktur	2085,17 €	39.937.261 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
39.937.261 €

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Dupuytren'sche Kontraktur	alle Patienten der Zielpopulation	2085,17 €	39.937.261 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
39.937.261 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Dupuytren'sche Kontraktur	partielle Fasziektomie	alle Patienten der Zielpopulation	2087,58 €	39.983.420 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

### 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Gemäß der Fachinformation muss Xiapex von einem in der richtigen Anwendung des Arzneimittels geschulten Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur angewendet werden.

Ärzten steht ein Schulungsprogramm zur Verfügung, das eine sichere Positionierung der Injektion sicherstellen soll. Weiterhin soll die Möglichkeit von injektionsbedingten unerwünschten Ereignissen auf ein Minimum reduziert und über die erwarteten und potenziellen Risiken in Verbindung mit der Behandlung informiert werden.

Das Schulungsprogramm umfasst die folgenden Komponenten:

- Injektionstechnik und Dosisintervall
- Die zu verwendenden Volumina für die Rekonstitution und die Injektion unter Berücksichtigung der Unterschiede für Metacarpophalangeal- bzw. proximale Phalangeal-Gelenke
- Erkennung und Behandlung von schweren, immunvermittelten Reaktionen einschließlich Anaphylaxie
- Information zum Blutungsrisiko bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen einschließlich solcher, die gleichzeitig eine antikoagulierende Therapie erhalten

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Information über das potenzielle Risiko einer Kreuzreaktivität für Matrix-Metalloproteinasen, einschließlich Entwicklung eines Knochen-Muskel-Syndroms und Verschlechterung/Auftreten von Autoimmunerkrankungen
- Erinnerung an die Notwendigkeit, unerwünschte Ereignisse einschließlich von Medikationsfehlern zu melden
- Notwendigkeit, den Patienten über die Zeichen und Symptome in Verbindung mit der Behandlung aufzuklären und zu informieren, wann eine ärztliche Beratung einzuholen ist
- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Gebrauchsinformation

Es darf jeweils nur ein Strang behandelt werden. Falls die Erkrankung zu mehrfachen Kontrakturen geführt hat, muss die Behandlung jedes einzelnen Stranges nacheinander erfolgen. Die Erfahrung aus klinischen Studien mit Xiapex ist derzeit auf bis zu 3 Injektionen pro Strang und bis zu 8 Injektionen insgesamt beschränkt. Zwischen 2 Injektionen sollte ein Zeitraum von 4 Wochen liegen. Die Patienten werden angewiesen, ihren Arzt am Tag nach der Injektion zur Untersuchung der behandelten Hand und für die Fingerstreckung aufzusuchen.

Bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen oder Patienten, die Antikoagulanzen einnehmen, muss Xiapex mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten, die bis zu 7 Tage vor der Xiapex-Injektion Antikoagulantien eingenommen (mit Ausnahme von bis zu 150 mg Acetylsalicylsäure täglich) oder bis zu 14 Tage vor der Injektion Tetrazyklin-Antibiotika erhalten haben, ist die Behandlung von Xiapex nicht empfohlen.

Reste der rekonstituierten Xiapex-Lösung müssen nach der Injektion verworfen werden und dürfen nicht mit anderen Resten vermischt werden. Die Ärzte müssen Arzneimittel bereithalten, die im Falle einer systemischen allergischen Reaktion verabreicht werden können.

Es gibt keine abweichende Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen, da alle Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur und tastbaren Strang einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen haben.