

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 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

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>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	8
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international .....	10

## Abbildungsverzeichnis

Seite

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

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	US Food and Drug Administration
PNF	Perkutane Nadelfasziotomie
PZN	Pharmazentralnummer

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: 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>

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
7788764	EU/1/11/671/001	0,9 mg	1 Durchstechflasche mit Pulver und 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Xiapex ist die erste und einzige zugelassene nicht-operative Methode zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur bei Erwachsenen mit einem tastbaren Strang. Der Wirkmechanismus beruht auf der enzymatischen Auflösung des Dupuytren'schen Collagenstranges durch Collagenasen ohne Narbenbildung (European Medicines Agency, 2011a).

Collagenasen sind Proteinasen, die Collagen unter physiologischen Bedingungen hydrolysieren. Eine Injektion von Xiapex in einen Dupuytren'schen Strang, der zum größten Teil aus interstitiellem Collagen vom Typ I und III besteht, führt daher zu einer enzymatischen Spaltung des Stranges.

Xiapex besteht aus einem Gemisch von clostridialen Collagenasen der Klasse I (AUX-I) und Klasse II (AUX-II) in einem definierten Massenverhältnis. Die beiden Collagenase-Klassen zeigen eine ähnliche, aber sich ergänzende Substratspezifität. Beide Collagenasen spalten interstitielles Collagen in wirksamer Weise, jedoch an unterschiedlichen Orten am Molekül; zusätzlich bevorzugen sie auch unterschiedliche Konformationen (Dreifachhelix versus denaturiert oder gespalten). Auf diesen Unterschieden beruht die Fähigkeit dieser beiden Enzymklassen, Collagen in sich ergänzender Art und Weise zu verdauen. Collagenasen der Klasse I ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  und  $\eta$ ) sind Produkte des *colG* Gens, beginnen die Collagenhydrolyse nahe an den Amino- und Carboxy-Termini der Dreifachhelix-Domänen und bilden große proteolytische Fragmente. Die Collagenasen der Klasse II ( $\delta$ ,  $\epsilon$ , and  $\zeta$ ) hingegen sind Produkte des *colH* Gens, ihre initialen Spaltungsstellen befinden sich im Inneren des Collagen-Moleküls und sie bilden kleinere Collagenfragmente. Beide Collagenaseklassen hydrolysieren Gelatine (denaturiertes Collagen) und kleine Collagenpeptide rasch, während jedoch die Klasse II eine höhere Affinität für kleine Collagenfragmente zeigt, spaltet die Klasse I unlösliches Dreifachhelix-Collagen mit stärkerer Affinität als die Collagenasen der Klasse II.

Gemeinsam bieten diese Collagenasen eine breitgestreute hydrolytische Aktivität gegen Collagen (European Medicines Agency, 2011a, Pfizer Specialty Care, 2011).

24 Stunden nach Injektion wird das behandelte Gelenk, vorzugsweise unter lokaler Betäubung, vom Arzt manuell gestreckt, d.h. es wird für 3 Minuten ein konstanter Streckdruck auf alle behandelten Gelenke ausgeübt. Dabei wird der durch die Collagenaseaktivität verdaute Dupuytren-Strang zerrissen. Schlägt dies fehl, können bis zu 3 Versuche (mit jeweils 1 Stunde Abstand) an einem Tag durchgeführt werden, bevor die Möglichkeit einer weiteren Injektion evaluiert wird. Der Patient gewinnt sofort die passive Streckfähigkeit des betroffenen Gelenkes zurück. Das Anlegen einer nächtlichen Streckschiene über mehrere Wochen nach der Behandlung wird empfohlen (Pfizer Specialty Care, 2010).

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Deutschland und weltweit ist kein Medikament zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur zugelassen (European Medicines Agency, 2011a). 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.

Die Dupuytren'sche Kontraktur wird seit ihrer Beschreibung durch Baron Guillaume Dupuytren auch heute noch fast ausschließlich chirurgisch behandelt. Dabei wird die mechanische Ursache der Kontraktur behoben oder verringert, indem der fibröse Strang operativ entfernt oder durchtrennt und eine diffuse Gelenkskontraktur durch anschließende rehabilitierende Maßnahmen korrigiert wird (Modul 3, Abschnitt 3.1.1).

Operative Maßnahmen können mit unterschiedlicher Invasivität durchgeführt werden und hängen in ihrer Ausführung in starkem Maße vom individuellen Grad und Phänotyp der Erkrankung sowie den Operationsmethoden des behandelnden Arztes ab. Als Goldstandard wird die Fasziektomie durchgeführt. Neben der klassischen Handchirurgie kommt weniger häufig auch die minimalinvasive perkutane Nadelfasziotomie (PNF) zum Einsatz. In Deutschland werden >80% der Patienten mittels Fasziektomie und <10% mit PNF behandelt. In kleinen Patientenpopulationen wurden neben operativen Maßnahmen alternative Behandlungsansätze, wie Röntgen- oder Elektronenbestrahlung, die Injektion von Vitamin E oder Steroiden, erprobt, deren Wirksamkeit jedoch nicht nachgewiesen ist (Modul 3, Abschnitt 3.1.2).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

In einem zentralisierten Zulassungsverfahren gelangte das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) am 16. Dezember 2010 zu dem Schluss, dass die Vorteile von Xiapex gegenüber den Risiken überwiegen und äußerte sich positiv in seiner finalen Entscheidung zur Zulassung von Xiapex in der Europäischen Union (European Medicines Agency, 2010). Am 28. Februar 2011 erteilte die Europäische Kommission dem Unternehmen Pfizer Specialty UK Limited die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xiapex in der Europäischen Union (European Medicines Agency, 2011a).

Umfangreiche Angaben zur Zulassung von Xiapex in Europa sind im *European Public Assessment Report* (EPAR) (European Medicines Agency, 2011a) bzw. in der Fachinformation (Pfizer Specialty Care, 2011) zusammengestellt.

Alle relevanten Informationen und Dokumente zur Zulassung von Xiapex in der Europäischen Union sind online auf der Internetseite der *European Medicines Agency* (EMA) veröffentlicht und einsehbar.

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*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.*

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.*

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Vereinigte Staaten von Amerika (USA)	XIAFLEX is indicated for the treatment of adult patients with Dupuytren's contracture with a palpable cord. (XIAFLEX ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbaren Strang.)	2. Februar 2010	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Xiapex wurde am 2. Februar 2010 in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) auf Basis der von Auxilium Pharmaceuticals, Inc. eingereichten *Biologics License Application* (BLA #125338) durch die *US Food and Drug Administration* (FDA) für die Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei erwachsenen Patienten mit einem tastbaren Strang unter dem Markennamen Xiaflex<sup>®</sup> zugelassen.

Nähere Angaben zur amerikanischen Zulassung können dem *FDA Approval Letter* (Department of Health and Human Services, 2010) und dem *Labeling* (Food and Drug Administration, 2010) entnommen werden.

Alle zulassungsrelevanten Informationen und Dokumente können auf der Internetseite der amerikanischen Zulassungsbehörde eingesehen werden.

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Informationsbeschaffung für die im Modul 2 herangezogenen Quellen basiert auf wissenschaftlichen Publikationen sowie Unterlagen der europäischen und amerikanischen Zulassungsbehörden EMA und FDA. Als weitere Informationsquelle diente die Fachinformation (Pfizer Specialty Care, 2011).

Wissenschaftliche Publikationen wurden im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche von Publikationen zu Inzidenz, Prävalenz sowie möglichen Behandlungsmethoden der Dupuytren'schen Kontraktur in den öffentlich zugänglichen Publikations-Datenbanken MEDLINE oder EMBASE identifiziert (Crean and Maguire, 2009). Die detaillierte Fragestellung und Methodik der Informationsbeschaffung ist in Modul 3, Abschnitt 3.1.3 beschrieben und in Modul 5 hinterlegt.

Die Angaben zum Zulassungsablauf und Zulassungsstatus von Xiapex innerhalb und außerhalb der Europäischen Union beruhen auf öffentlichen Dokumenten der jeweils verantwortlichen Behörden. Alle im Rahmen der europäischen Zulassung herangezogenen Informationen zum Arzneimittel wurden im EPAR (European Medicines Agency, 2011b) zusammengefasst (Modul 5).

Alle Dokumente zur europäischen Zulassung von Xiapex können online auf der Internetseite der EMA eingesehen werden; alle Dokumente zur amerikanischen Zulassung von Xiaflex können online auf der Internetseite der FDA eingesehen werden.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- CREAN, S. M. & MAGUIRE, A. 2009. Dupuytren's Contracture: A Structured Literature Review. Lexington, MA: United BioSource Corporation.
- DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. 2010. *Approval Letter* [Online]. Available:  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2010/125338s000ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2010/125338s000ltr.pdf).
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2010. CHMP summary of positive opinion for Xiapex.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2011a. EPAR Xiapex Collagenase Clostridium histolyticum.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2011b. EPAR Xiapex Collagenase Clostridium histolyticum.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. 2010. *Label* [Online]. Available:  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/125338lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/125338lbl.pdf).
- PFIZER SPECIALTY CARE 2010. Xiapex Trainingshandbuch für die Injektion.
- PFIZER SPECIALTY CARE 2011. Deutsche Fachinformation Xiapex.