

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum
(Xiapex[®])*

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

Modul 3 A

Dupuytren'sche Kontraktur

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 01. November 2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	5
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	6
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	6
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	21
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	22
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	25
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	37
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	58
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	59
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	60
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	60
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	69
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	70
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	77
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	79
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	80

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht über Methoden zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur	16
Tabelle 3-2: Rezidivraten nach Behandlung mit PNF oder partieller Fasziektomie basierend auf systematischer Literaturrecherche (Mitchell, 2011)	20
Tabelle 3-3: Dupuytren'sche Kontraktur - Prävalenz in Europa.....	32
Tabelle 3-4: Erwartete Entwicklung der Fall-Prävalenz in den kommenden Jahren, entsprechend der berechneten durchschnittlichen Steigerungsraten von 0,31 % und 1,65 % pro Jahr (GKV und PKV).	33
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	52
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	55
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	56
Tabelle 3-15: Für die Rekonstitution und Anwendung benötigte Volumina	62
Tabelle 3-16: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen.	67

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	<i>Anti-Drug-Antikörper</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CRPS	Complex Regional Pain Syndrome (sympathische Reflexdystrophie/Morbus Sudeck)
DDD	Defined Daily Dose
DGH	Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie
DIP-Gelenk	distales Interphalangealgelenk, Fingerendgelenk
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (<i>diagnosis related groups</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>international statistical classification of diseases and related health problems</i>)
IU	Internationale Einheit (<i>International Unit</i>)
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MP-Gelenk	Metacarpophalangealgelenk, Fingergrundgelenk
O.D.	Äußerer Durchmesser (<i>outer diameter</i>)
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PIP-Gelenk	proximales Interphalangealgelenk, Fingermittelgelenk
PNF	perkutane Nadelfasziotomie
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)
SEM	Standardfehler (<i>standard error of the mean</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Fach- und Gebrauchsinformation (<i>summary of product characteristics</i>)
VerfO	Verfahrensordnung (5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA)

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet Dupuytren'sche Kontraktur ist die **partielle Fasziektomie**. Im vorliegenden Dokument wird ausschließlich auf diese im beschriebenen Anwendungsgebiet zweckmäßige Vergleichstherapie Bezug genommen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 11. April 2011 stattgefunden (Vorgangsnummer 2011-B-001)(Johnsson und Welke, 2011). Darin wurde erörtert (i) ob die Vermeidung einer Operation bzw. damit verbundener Risiken und Nebenwirkungen einen patientenrelevanten Zusatznutzen darstelle und (ii) welches die in diesem Dossier zu verwendende zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit tastbarem Strang sein sollte.

Ad (i):

Die Vertreter des G-BA legten dar, dass die Vermeidung einer Operation per se keinen Zusatznutzen darstelle. Auf Nachfrage von Pfizer wurde bestätigt, dass die Vermeidung der schweren Risiken und Nebenwirkungen, welche mit einer Operation einhergehen, jedoch als patientenrelevanter Zusatznutzen im Sinne von §5 Absatz 7 AM-NutzenV „die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ angesehen werden könne (Bundesministerium für Gesundheit, 2010).

Ad (ii):

Die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimme sich nach Ansicht des G-BA in Abhängigkeit vom Stadium der Dupuytren'schen Kontraktur. Auf Grundlage der Stadien-Einteilung nach Tubiana (Tubiana, 1999) seien hierfür drei Schweregrade der Krankheit zu unterscheiden. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch im Wortlaut (Johnsson und Welke, 2011):

„Die Geschäftsstelle stellt dar, dass die aus der Sicht des G-BA zweckmäßige Vergleichstherapie nach dem derzeitigen Erkenntnisstand entsprechend der Krankheitsschwere ausgewählt werden soll. Die Beurteilung des Schweregrades erfolgt auf Grundlage der Tubiana Skala (Tubiana R, 1999).

Vom G-BA wurde folgende schweregradbezogene zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- a) Keine Kontraktur (Tubiana Grad N). Keine Therapie*
- b) Geringere Krankheitsschwere (Tubiana Grad N/I, I, und II). Perkutane Nadelfasziotomie*
- c) Höhere Krankheitsschwere (Tubiana Grad III und IV). Partielle Fasziotomie, bei Kontraindikationen gegen diese Operation, perkutane Nadelfasziotomie.*

Hinsichtlich der Darstellung der Angaben in den Modulen wird von der Geschäftsstelle des G-BA darauf hingewiesen, dass eine Differenzierung nach der Einteilung in die vorgegebenen Schweregrade erfolgen sollte. Dies sollte vorzugsweise durch die Kodierung der einzelnen Module je Anwendungsgebiet in Bezug auf die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie vorgenommen werden. Die optionale Darstellung der vorgeschlagenen Schweregrade in

jeweils einem Modul würde voraussetzen, dass die Angaben und Tabellen dann entsprechend strukturiert werden müssten.“

Auf die Frage von Pfizer, welche medizinische Begründung oder welche Datengrundlage diese Empfehlung zugrunde liege, wurde auf eine Literaturrecherche mit anschließender fachlicher Beurteilung verwiesen.

Der Antragsteller legte dar, dass insbesondere die Klassifizierung des "geringen Schweregrades" mit Kontrakturen von 1-90° eine zu große Spanne von Krankheitsstadien umfasse, die in ihrer Therapiebedürftigkeit nicht pauschal gleichzusetzen seien. Insbesondere das Stadium Tubiana II könne nicht generell als geringer Schweregrad bezeichnet werden und bedürfe regelmäßig einer partiellen Fasziektomie. Zudem käme der perkutanen Nadelfasziotomie (PNF) aus Sicht des Antragstellers zu keiner Zeit als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet in Betracht, da der Behandlungserfolg mit einer Rezidivrate von 85% nach 3 Jahren unzureichend und nicht mit einer partiellen Faziektomie vergleichbar sei. Auch sei die PNF mit einem Behandlungsanteil von 4-10% in Deutschland nicht als zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet zu bezeichnen.

Im Anschluss an die Beratung wurde von Pfizer eine Stellungnahme zur Vorlage beim zuständigen Unterausschuss „Arzneimittel“ eingereicht (Pfizer Pharma GmbH, 2011). In dieser wurde die Position von Pfizer noch einmal detailliert ausgeführt, insbesondere hinsichtlich der größeren Differenzierung bei Tubiana Grad II, sowie der mangelhaften Eignung der PNF als Vergleichstherapie in Deutschland vor dem Hintergrund der hohen Rezidivrate und der sehr seltenen Anwendung. Eine Rückmeldung des GBA zur Bewertung dieser Stellungnahme ist bislang nicht erfolgt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Pfizer Pharma GmbH schließt sich der durch den G-BA festgelegten Vorgehensweise zur Darlegung des Zusatznutzens von Xiapex nicht an. Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Xiapex für alle Schweregrade der Erkrankung ausschließlich im Vergleich

mit der partiellen Fasziektomie dokumentiert. Für diese Vorgehensweise sprechen sowohl medizinische als auch rechtliche Gründe, die im Folgenden ausführlich dargestellt werden.

Gründe für das Festhalten an der partiellen Fasziektomie als Vergleichstherapie für alle Krankheitsstadien.

1) Weder die Tubiana-Klassifikation noch eine andere ausschließlich auf Kontraktur basierende Graduierung eignet sich zur schematischen Therapiefestlegung.

Summarische Kontraktur-Klassifikationen, wie sie beispielsweise durch Tubiana oder Iselin (Loos et al., 2007, Tubiana, 1986) eingeführt wurden, primär um objektive Kriterien für die Darstellung von Patientendaten in wissenschaftlichen Studien zu schaffen, scheiden aus medizinischer Sicht in jedem Fall als Basis zur Festlegung einer stadienspezifischen Therapie aus. Auch bestehen zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine hinreichenden medizinischen Anhaltspunkte, dass eine Entwicklung evidenzbasierter Therapieempfehlungen zugunsten der PNF auf ihnen basierend zukünftig möglich wäre. Seit Jahren werden in der Literatur verschiedene Modifikationen und Ergänzungen der Tubiana-Einteilung vorgeschlagen, ohne dass sich eine Klassifikation durchsetzen konnte (Abe et al., 2004, Hindocha et al., 2008, Woodruff und Waldram, 1998). Insbesondere existiert keine Modifikation der Tubiana-Klassifikation, auf deren Basis eine Indikation zur Operation gestellt werden könnte. Sofern Sie überhaupt klinische Anwendung finden, dienen auch sämtliche Tubiana-Modifikationen allein der phänomenologischen Dokumentation bestehender Krankheitssituationen.

Die Therapie der Dupuytren'schen Kontraktur erfolgt in Deutschland **regelmäßig operativ**; meist durch partielle Fasziektomie (Aponeurektomie) (AMS GmbH, 2011, Dias et al., 2011). Evidenzbasierte Kriterien für eine Operationsindikation bestehen nicht. Die Indikationsstellung durch den behandelnden Arzt erfolgt bei Leidensdruck des Patienten in Abhängigkeit von den individuellen pathoanatomischen Umständen. Regelmäßig erfolgt eine Operation bei Fingerbeugekontrakturen von $>20^\circ$ und Fehlen allgemeiner Kontraindikationen gemäß Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie (Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie, 2011)

Zur Durchführung einer partiellen Fasziektomie besteht in **einzelnen Fällen die therapeutisch wirksame Alternative der PNF**. Die Erkennung dieser Fälle erfordert eine Betrachtung der individuellen pathoanatomischen Gegebenheiten. **Der alleinige Messwert einer Kontraktur (in Grad) hat hierbei keine Aussagekraft**. Wünschenswert wäre die Etablierung objektiver Kriterien zur Wahl zwischen diesen Verfahren, beispielsweise auf Grundlage eines etablierten Klassifikationssystems zur schematischen Festlegung des geeigneten Therapieverfahrens., Gegenwärtig existiert kein solches, als Basis für eine schematische Therapiefestlegung geeignetes, Klassifikationssystem.

Einigkeit besteht darüber, dass die Frühform der Erkrankung (gekennzeichnet durch einzelne Collagenknoten (*nodules*) auf der Handinnenseite bei sonstiger Beschwerdefreiheit) abwartend beobachtet wird (Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie, 2011, Johnsson und

Welke, 2011). Eine therapeutische Intervention hat hier nach herrschender Meinung keinen patientenrelevanten Nutzen.

Diskriminierungsschwierigkeiten entstehen jedoch bei den späteren Verlaufsformen, die mit progredienten Kontrakturen einzelner oder mehrerer Fingerstrahlen einhergehen. Zu Ihrer Beschreibung existieren zwei anerkannte Klassifikationen: nach Tubiana und nach Iselin (Loos et al., 2007, Tubiana, 1986) erstere hat auch in der Praxis gewisse Verbreitung gefunden. Nach Tubiana wird die Dupuytren'sche Kontraktur anhand der Gesamtkontraktur eines Fingers (über alle Fingergelenke) in folgende Stadien eingeteilt:

0	0°, gesund
N	0°, aber bereits fühlbare Knoten/Stränge
N/I	1-5°, beginnende Kontraktur
I	6-45° Grad
II	46-90° Grad
III	91-135° Grad
IV	> 135° Grad

Die Einteilung nach Tubiana hat sich als deskriptive Graduierung im Rahmen der wissenschaftlichen Anamneseerhebung etabliert. Sie ist jedoch nicht konzipiert, nähere Aussagen über pathoanatomische Besonderheiten der individuellen Dupuytren'schen Kontraktur zu machen. Bei der Tubiana-Klassifikation handelt es sich lediglich um eine **phänomenologische (nicht wertende) Beschreibung der Gesamt-Beugekontraktur bzw. Streckhemmung**. Die Wahl des Therapieverfahrens lässt sich aus dieser Einteilung nicht ableiten.

So wird ein einzelner, starker Strang beispielsweise, der sich (hauptsächlich) in der Hohlhand befindet und eine über 90°-ige Kontraktur der MP-Gelenke verursacht, nach Tubiana als Grad III bezeichnet. Die Exzision eines solchen Stranges mit seinen Ausläufern ist chirurgisch meist einfach und ergibt dankbare Operationsergebnisse. Die allermeisten solcher Kontrakturen werden entsprechend mittels Fasziektomie operiert. Jedoch könnte ein solcher Strang kurzwirksam auch mit einer PNF behandelt werden. In diesen Fällen kann die PNF als ernst zu nehmende Behandlungsmöglichkeit erwogen werden.

Hingegen gibt es Dupuytren'sche Stränge, die sehr breitflächig angelegt sind, invasiv wachsen und in die Haut und in tiefer liegende Strukturen eindringen. Solche Stränge verursachen jedoch nur relativ geringe Streckhemmungen und Kontrakturen, welche nach der Tubiana-Klassifikation allenfalls dem Grad II zuzuordnen sind. Mit der PNF können diese nicht wirksam behandelt werden. Sie sind bisher allein der Operation zugänglich, erfordern erhebliches chirurgisches Geschick und neigen häufiger zu Rezidiven.

Insofern bieten **weder die Tubiana-Klassifikation noch andere, rein auf Kontrakturausmaß basierende Graduierungen, einen medizinisch sinnvollen Ansatz zur Auswahl geeigneter Therapien**. Als klinisches Kriterium zur Erkennung von Fällen, die auch mit einer PNF wirksam therapierbar wären, wird stattdessen die **Pathoanatomie**

herangezogen: isolierte, scharf umgrenzte Stränge in der Hohlhand werden von einigen Autoren als geeignet für sowohl partielle Fasziektomie als auch PNF beschrieben. **Ihrem jeweiligen Tubiana-Grad kommt dabei keine Aussagekraft zu.** Umgekehrt gelten Kontrakturlokalisationen in distalere Bereichen der Hand (Mittelhand / Finger), unabhängig von Ihrem Tubiana-Grad, generell als prädestiniert für eine partielle Fasziektomie. Eine diese Praxis vollumfänglich unterstützende Sichtweise findet sich in exakt der Publikation, die durch den G-BA für die Festlegung der Schweregrade zur Konstruktion verschiedener Anwendungsgebiete herangezogen wurde („*Subcutaneous aponeurotomy is reserved for the treatment of prominently defined palmar cords, particularly in the elderly.*“ (Übersetzung: die subkutane Aponeurotomie (i.e. PNF) ist der Behandlung deutlich geformter Stränge der Handinnenfläche, insbesondere bei älteren Patienten vorbehalten)(Tubiana, 1999).

Über die prozentuale Verteilung der Stranglokalisationen (Hohlhand vs. Finger) und der Stranganatomien (deutlich abgegrenzt vs. diffus) fehlen hinreichende Daten. Eine belastbare Schätzung der potentiellen Anwendbarkeit der PNF ist daher nicht möglich.

2) Eine Klassifizierung der Behandlung Dupuytren'scher Kontrakturen unterschiedlicher Stadien in unterschiedliche Anwendungsgebiete ist medizinisch nicht sinnvoll und nicht gerechtfertigt. Die Bestimmung mehrerer zweckmäßiger Vergleichstherapien innerhalb eines Anwendungsgebiets ist auch nach Ansicht von Pfizer nicht sachgerecht und entbehrt zudem einer rechtlichen Grundlage.

Wie in 1) dargestellt, ist die Einteilung der Krankheitsschwere über den Beugungswinkel nach Tubiana oder Iselin in erster Linie von akademischem Interesse und hat keinen Einfluß auf die Wahl der Behandlungsmethode. Diese wird regelhaft bestimmt durch die individuellen pathoanatomischen Umstände, den individuellen Leidensdruck und möglicherweise existierenden Kontraindikationen. Eine Unterteilung des Anwendungsgebietes „Dupuytren'sche Kontraktur“ in zwei (oder mehr) Anwendungsgebiete basierend auf von behandlungsleitenden Kriterien losgelösten Stadieneinteilungen des Beugungswinkels ist nicht sinnvoll. Dem widerspricht auch die tatsächliche Versorgungslage, die auch in der Mehrzahl der niedergradigen Kontrakturen (Tubiana Stadien I und II) als Methode der Wahl die partielle Fasziektomie vorsieht (siehe 3)).

Nach Ansicht des Antragsstellers ist die Bestimmung mehrerer zweckmäßiger Vergleichstherapien innerhalb ein und desselben Anwendungsgebietes gesetzlich jedoch nicht zulässig. Die insoweit zu beachtenden Rechtsquellen (Bundesministerium für Gesundheit, 2010, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011, Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V), 2011a) machen deutlich, dass der Gesetzgeber davon ausgeht, dass innerhalb ein und desselben Anwendungsgebietes immer nur eine einzige zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist:

- Dies lässt sich bereits daran erkennen, dass in den genannten Materialien stets von "der" zweckmäßigen Vergleichstherapie im Singular die Rede ist, so dass schon der **Wortlaut der einschlägigen Vorschriften** offenkundig eine Begrenzung auf jeweils eine einzige zweckmäßige Vergleichstherapie enthält.

- Darüber hinaus enthält insbesondere § 6 AM-NutzenV (Bundesministerium für Gesundheit, 2010) klare Hinweise darauf, dass innerhalb eines Anwendungsgebietes stets nur eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist. So heißt es in § 6 Abs. 1 Satz 2 AM-NutzenV, dass bei mehreren Alternativen die jeweils wirtschaftlichere Therapie zu wählen ist (Bundesministerium für Gesundheit, 2010). Hier gibt der Verordnungsgeber selbst zu verstehen, dass bei mehreren verfügbaren Vergleichstherapien stets nur eine zu wählen ist. Zudem heißt es in § 6 Abs. 2 Satz 1 AM-NutzenV, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie "*eine nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet*" sein muss (Bundesministerium für Gesundheit, 2010) (Hervorhebung diesseitig). Auch hier kommt daher der Grundsatz zum Tragen, dass jeweils immer nur eine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist.

Die vom Gesetz- wie Verordnungsgeber vorgenommene Beschränkung auf eine einzige zweckmäßige Vergleichstherapie ist **auch sachgerecht**. Sie erklärt sich vor dem Hintergrund, dass die Nutzenbewertung eines Arzneimittels nach § 35a SGB V zu einem **einheitlichen Urteil** über den Zusatznutzen führen soll (Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V), 2011a). Dies würde erschwert, wenn durch künstliche Aufspaltung eines Anwendungsgebietes und Heranziehung verschiedener Komparatoren ein – je nach Blickwinkel – unterschiedlich hoher Zusatznutzen festgestellt würde. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass dann offen bliebe, wie diese zu einem einheitlichen Zusatznutzen im Sinne des § 5 Abs. 7 AM-NutzenV (Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V), 2011a) verrechnet werden könnten.

Für eine derartige künstliche Aufspaltung (und die damit einhergehenden Aggregierungsprobleme) besteht **auch kein sachliches Bedürfnis**. Der G-BA kann ohne weiteres in seinem Nutzenbewertungsbeschluss ebenfalls Therapiehinweise beschließen, um derartige Sachverhalte zu berücksichtigen. Außerdem ist möglich, in der Vereinbarung über den Erstattungsbetrag nach § 130b Abs. 1 SGB V (Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V), 2011b) qualitätssichernde Vereinbarungen zu treffen. Die Begrenzung auf eine zweckmäßige Vergleichstherapie innerhalb einer Indikation im Bewertungsverfahren dient der Bestimmung eines einheitlichen Zusatznutzens und berücksichtigt, dass das Gesetz einen einheitlichen Erstattungsbetrag vorsieht. Eine etwaige Differenzierung bei verschiedenen Schweregraden innerhalb einer Indikation kann durch qualitätssichernde Maßnahmen problemlos berücksichtigt werden.

3) Die PNF eignet sich selbst bei Aufteilung auf mehrere Anwendungsgebiete nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Deutschland

§ 6 Abs. 2 AM-NutzenV macht deutlich, dass eine zweckmäßige Vergleichstherapie nur eine solche Therapie sein kann, die – erstens – dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht und – zweitens – die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011). Das ist jedoch nicht der Fall bei der PNF. Insgesamt kommt dieser Behandlungsoption in Deutschland in der Praxis nur ein Nischendasein zu. Die bei weitem häufigste in Deutschland angewandte Methode ist die Fasziektomie, insbesondere die partielle Fasziektomie, mit einem Versorgungsanteil von über

80% (Dias et al., 2011, AMS GmbH, 2011). Sie gilt als Standardtherapie und wird präferentiell auch bei Kontrakturen der Tubiana-Grade I und II eingesetzt. Deutlich weniger als 10% der Fälle werden hingegen durch PNF behandelt. Eine vorzugsweise Behandlung von Kontrakturen der Grade Tubiana I und II, wie durch den G-BA festgelegt, ist aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar (siehe Abschnitt Perkutane Nadelfasziotomie (PNF)):

Eine Schätzung unter niedergelassenen Fachärzten ergab für die PNF einen vermuteten Anteil von weniger als 10% (9,7 +/- 1,7%) der durchgeführten Prozeduren (AMS GmbH, 2011). Stichprobenauswertungen von Patientenakten (Dias et al., 2011) berichten einen Anteil von 4%. Die Auswertung von Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherungen zeigen niedrigere Werte. Im Jahr 2008 sind von insgesamt 14.540 in klinischen Hauptabteilungen wegen Dupuytren'scher Kontraktur durchgeführten Eingriffen nur 24 unter der Ziffer 5-842.1 (Fasziotomie, perkutan) abgerechnet worden. Das entspricht 0,17%. Im ambulanten und belegärztlichen Bereich zeigen die Zahlen für 2009 ähnlich niedrige Frequenzen. Von insgesamt 40.495 abgerechneten OPS-Ziffern 5-824.ff entfielen auf 5-824.1 30 Abrechnungsvorgänge (0,07%) (Rüggeberg, 2010).

Die vom G-BA festgelegte Stratifizierung der Patientenpopulationen in 2 Gruppen (Tubiana I+II und III+IV) wurde trotzdem hilfswise in der Subgruppenanalyse zur Feststellung der Patientengruppen mit bedeutsamem Zusatznutzen betrachtet (siehe Abschnitt 3.2.4 und Modul 4, Abschnitte 4.3.2.1.3.7).

Fazit

Da es sich bei PNF auch in den durch den G-BA genannten Stadien um eine in Deutschland nicht als Standardtherapie eingesetzte und damit insoweit nicht etablierte Therapie handelt, kann es sich nicht um eine Vergleichstherapie handeln, die sozialrechtlich zweckmäßig wäre. Es wäre im Gegenteil erkennbar sinnwidrig, wenn Xiapex mit Blick auf seinen patientenrelevanten Zusatznutzen (teilweise) mit einer Therapie verglichen würde, die gerade nicht für die betroffenen Patienten die Standardtherapie in Deutschland bildet, da so keine adäquate Abbildung des für die Patienten durch Xiapex resultierenden Zusatznutzens möglich wäre. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Xiapex wurde in allen Ausprägungen der Dupuytren'schen Erkrankung, die in Deutschland nach allgemein anerkannter Praxis regelhaft durch partielle Fasziotomie behandelt werden (**>80% aller Fälle**) dokumentiert.

Da es sich bei der Tubiana-Klassifikation lediglich um eine phänomenologische Beschreibung der Gesamt-Beugekontraktur handelt, folgt aus dieser Einteilung keine unmittelbare Korrelation zur Wirksamkeit verschiedener Therapieverfahren. Insofern bieten weder die Tubiana-Klassifikation noch andere, allein auf dem Kontrakturgrad basierende Klassifikationen, einen medizinisch sinnvollen Ansatz zur Auswahl geeigneter Therapien oder zur willkürlichen Aufteilung der Zielpopulation in mehrere separate Anwendungsgebiete. Als klinisches Kriterium zur Erkennung solcher Fälle, die auch mit einer PNF wirksam therapierbar wären, ist stattdessen die Pathoanatomie heranzuziehen.

Derzeit gibt es keinerlei Hinweise aus medizinischen Fachkreisen oder der vorliegenden wissenschaftlichen Literatur, die für Entwicklung evidenzbasierter Therapieempfehlungen

zugunsten der PNF sprechen. Als mögliche Basis für eine solche Entwicklung scheiden Klassifikationsansätze wie nach Tubiana oder Iselin in jedem Fall aus.

Aus den oben ausgeführten Gründen hat der Antragsteller die partielle Fasziektomie als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Dossier gewählt.

Gegenwärtig verfügbare Therapieoptionen zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur

Zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur war bisher keine zugelassene medikamentöse Therapie verfügbar. Die chirurgische Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit der betroffenen Gliedmaßen stellt derzeit die einzige wirksame, symptomatische Behandlungsmöglichkeit dar. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie empfehlen eine Operation im Allgemeinen ab einem Kontrakturgrad von mindestens 20-30° (30° am Metacarpophalangealgelenk, [MP] und 20° am proximalen Interphalangealgelenk, [PIP])(Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie, 2011).

Zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur werden eine Vielzahl verschiedener chirurgischer Verfahren angewendet, welche alle zum Ziel haben das fibromatöse Bindegewebe zu durchtrennen oder zu entfernen.

Die weitaus größte Zahl (>80%) der in Deutschland durchgeführten Eingriffe lassen sich dabei der Gruppe der **Fasziektomien** zuordnen (Dias et al., 2011, AMS GmbH, 2011). Dabei wird die Haut über dem betroffenen Gelenk bzw. der Handfläche geöffnet und, abhängig vom Grad der Bindegewebswucherung und ihrem histologischen Charakter (eher diffus oder eher als klar definierter Strang), das fibromatöse Gewebe und ggf. auch Teile der Haut entfernt und damit die Beweglichkeit des Fingergliedes wiederhergestellt (Brenner und Rayan, 2003, Kopp und Horch, 2003). Da diese Eingriffe die Aponeurose der Hand betreffen, müssten sie anatomisch korrekt als „Aponeurektomie“ bezeichnet werden. Weitere Verbreitung fand jedoch der unspezifischere Terminus „Fasziektomie“. In den meisten Fällen ist zur Wiederherstellung der Funktionalität eine teilweise Entfernung des Dupuytren'schen Stranges ausreichend; dadurch erklärt sich die Dominanz der **partiellen** Fasziektomie als mit Abstand am häufigsten eingesetzter Methode.

Dieser Eingriff hat sich über Jahrzehnte als etabliertes Standardverfahren bewährt und zeigt bei erheblichen, jedoch abschätzbaren Risiken eine gute Wirksamkeit mit einer vergleichsweise geringen Rezidivrate von 7,1% bis 47% (Adam und Loynes, 1992, Citron und Nunez, 2005, Foucher et al., 1995, Stahl und Calif, 2008, Ullah et al., 2009, Vigroux und Valentin, 1992, Weinzweig et al., 1996) (Modul 4 Sektion 4.3.2.3.3).

In Deutschland wird die partielle Fasziektomie auch als „Goldstandard“ (Loos et al., 2007) oder „Standardtherapie“ (Brenner und Rayan, 2003) zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur bezeichnet und wird daher im Rahmen dieses Dossiers zur Bestimmung des Zusatznutzens von Xiapex als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Konservative Behandlungsoptionen:

Eine Reihe von konservativen Behandlungsansätzen wie Injektionen von Vitamin E oder Steroiden in das befallene Gewebe oder Bestrahlung mit Röntgen- oder Elektronenstrahlen haben keine überzeugenden Nachweise einer nachhaltigen Wirksamkeit insbesondere bei manifester Fibromatose ergeben (Kopp und Horch, 2003). Sie finden daher kaum Anwendung.

Perkutane Nadelfasziotomie (PNF):

Bei der PNF wird versucht, mit der schrägen Spitze einer Injektionsnadel durch die Haut die für die Kontraktur verantwortlichen Bindegewebsstränge zu durchtrennen und damit die Beweglichkeit des betroffenen Gelenks wiederherzustellen (Badois et al., 1993). Dabei wird kein Gewebe entfernt und die Hand nicht eröffnet. Der Vorteil dieser Methode ist ihre geringe Invasivität. Der Eingriff erfolgt jedoch blind (ohne Sichtkontrolle oder Bildgebung) und birgt Risiken der Verletzung von in der Nähe befindlichen Sehnen und Nerven. Langzeitstudien haben ergeben, dass die PNF mit einer erheblichen Rezidivrate (85% über 5 Jahre) (van Rijssen et al., 2010) behaftet ist.

Offene Fasziotomie:

Bei der offenen Fasziotomie wird durch segmentales Öffnen der Haut unter Sichtkontrolle der Dupuytren-Strang an mehreren Stellen durchtrennt. Es wird kein Gewebe entfernt. Da auch mit diesem Eingriff relativ hohe Rezidivraten verbunden sind, ist er weitgehend von der Fasziotomie ersetzt und obsolet (Kopp und Horch, 2003).

Partielle Fasziektomie:

Ziel der partiellen Fasziektomie ist es, durch teilweises Entfernen des Dupuytren'schen Stranges die Kontraktur des Gelenks zu lösen und dabei das Auftreten eines Rezidivs möglichst lange zu verzögern. In Abhängigkeit von der Schwere der Grunderkrankung sowie der individuell variierenden Operationsmethode (Schnitttechnik, Nähetechnik, Umfang des entfernten Gewebes, Allgemeinzustand des Patienten, etc.) kann durch partielle Fasziektomie bei 32 – 97,6% der Patienten ein klinischer Erfolg erreicht werden (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1.3.1). Im Gegensatz zu den vorhergenannten Behandlungen steht dem ein verhältnismäßig geringes Wiederauftreten der Erkrankung gegenüber: nach 5 Jahren liegt die Rezidivrate bei 23,8% (van Rijssen et al., 2010).

Die partielle Fasziektomie stellt in Deutschland bei weitem die häufigste Behandlungsform der Dupuytren'schen Kontraktur dar. In der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur werden die zahlreichen, verschiedenen chirurgischen Verfahren in der Regel in Untergruppen wie partielle Fasziektomie, totale Fasziektomie und Dermofasziektomie eingeteilt. In der Fachärztebefragung wurde der Versorgungsanteil der partiellen Fasziektomie auf **knapp 80%** (78,7 +/- 3,4%) geschätzt. Die Auswertung der Patientenakten ergab einen ähnlich hohen Anteil der Fasziektomie (Dias et al., 2011). Die Abrechnungs-codes der gesetzlichen Krankenkassen unterscheiden Fasziektomien nach verschiedenen Kriterien (total/partiell, Hohlhand/Finger, Anzahl Finger, Anzahl Neurolysen, Anzahl Arteriolyse, Arthrolyse; eine

Kategorie zur gesonderten Erfassung der Dermofasziektomie besteht nicht) und erfassen diese in 12 OPS-Ziffern (5-824.2 bis 5-824.81). Die Analyse der GKV-Abrechnungen klinischer Hauptabteilungen im Jahr 2008 ergab einen Versorgungsanteil für diese Codes von **96,2%** (13.991 von 14.540 Prozeduren). Für den ambulante und belegärztlichen Bereich betrug dieser Wert **99,9%** (Rüggeberg, 2010).

Dermofasziektomie:

Die Dermofasziektomie ähnelt in Intention und Vorgehen der partiellen Fasziektomie. Es werden jedoch zusätzlich zum befallenen Bindegewebe auch Teile der darüber liegenden Haut entfernt (Brenner und Rayan, 2003, Kopp und Horch, 2003). Dieser Eingriff hat, vergleichbar zur totalen Fasziektomie, einen hohen Grad von Invasivität und erfordert in der Regel ein Hauttransplantat zur Wundversorgung. Die Dermofasziektomie wird vor allem bei schweren Krankheitsbildern und bei Diathese-Patienten mit hoher Rezidiv-Neigung angewandt und ist relativ selten. Facharztschätzungen und Auswertungen von Patientenakten gehen von einer Häufigkeit von ca. 7% aus (AMS GmbH, 2011, Dias et al., 2011). Da GKV-Abrechnungs-codes nicht nach Dermofasziektomie differenzieren, liegen aus den Leistungsstatistiken der Versicherer hierzu keine Angaben vor.

Amputation:

Bei fortgesetzter Beeinträchtigung der Blutversorgung und der sensorischen Funktionen, zum Beispiel als Folgen einer vorangegangenen Fasziektomie, kann in seltenen Fällen die Amputation des betroffenen Fingers oder betroffener Fingerglieder als letzte Rettungsprozedur erforderlich werden. Dabei steht die Schmerzbekämpfung und die Sicherstellung der Blutversorgung der Hand als oberstes Ziel im Vordergrund (Degreef und De Smet, 2009).

Tabelle 3-1: Übersicht über Methoden zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur

Methode	Häufigkeit in D	Beschreibung	Vorteile	Nachteile
Konservative Behandlung	selten	Verschiedene vom Arzt angewandte alternative Behandlungstechniken z.B. Injektion von Steroiden od. Vitamin E, Radiotherapie, Fingerübungen.	Wenig invasiv, soll Kontraktur aufhalten oder Schmerzen verringern.	Keine Korrektur der Kontraktur. Nachweis der Wirksamkeit nicht erbracht.
Perkutane Nadelfasziotomie (PNF)	<1-10%	Prozedur von 10-15 Minuten. Der befallene Strang wird "blind" durch die Haut mittels einer Nadel durchtrennt aber nicht entfernt.	Wenig invasiv. Schnelle Rückkehr des Patienten zu normalen Aktivitäten. Kann bei Patienten angewandt werden, welche für eine Operation nicht in Frage kommen.	Höchste Rezidivraten. Wird ohne Sichtkontrolle durchgeführt: erhöhtes Risiko von Verletzungen von Nerven, Sehnen und Blutgefäßen.

Methode	Häufigkeit in D	Beschreibung	Vorteile	Nachteile
Offene Fasziotomie	selten	Prozedur von 20-30 Minuten. Haut wird geöffnet und der Dupuytren-Strang durchtrennt aber kein Gewebe entfernt. Überholt und hauptsächlich durch Fasziektomie ersetzt.	Kurzer, leichter Eingriff mit geringerem Verletzungsrisiko für benachbarte Strukturen als PNF	Hohe Rezidivraten
Partielle Fasziektomie	>80%	Prozedur von 1-2 Stunden. Entfernung von befallenen Bindegewebe. Etabliertes Standardverfahren der Dupuytren-Therapie.	Hohe Wirksamkeit und geringe Rezidivraten	Erfordert Anästhesie, erhöhtes allgemeines OP-Risiko, langsame Rückkehr zu normalem Handgebrauch, physiotherapeutische Nachsorge, ggf. erschwerte Folgebehandlungen durch Narbenbildung
Totale und Dermo-fasziektomie	ca. 7%	Prozedur von mehr als 3 Stunden. Entfernung von befallenen Bindegewebe und darüber liegender Haut. Ggf. Hauttransplantation.	Zielt ab auf die Prävention von Rezidiven	Die invasivste Behandlungsoption. Höchste Komplikationsraten mit intensivster Nachbehandlung/Rehabilitation Höchste Belastung des Gesundheitssystems
Amputation	selten	Rettungsprozedur. Entfernung eines Fingers oder von Teilen davon.	Radikale Lösung bei fortgesetzter Beeinträchtigung von Blutversorgung oder sensorischer Funktionen	Dauerhafter Verlust der Funktionalität und stark beeinträchtigte Lebensqualität

D=Deutschland

Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Bewertung des Nutzen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V (Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V), 2011a) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie regelhaft bestimmt worden:

1. Für die Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur ist bislang kein wirksames Arzneimittel zugelassen.

2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen oben genannte operative Maßnahmen in Betracht. Von diesen zur Verfügung stehenden chirurgischen Methoden werden alle durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) erstattet (Rüggeberg, 2010).
3. Für keine der operativen Behandlungsmethoden wurde bereits ein patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA festgestellt. Der Nutzen wurde jedoch in zahlreichen klinischen Studien untersucht (Brenner und Rayan, 2003, Kopp und Horch, 2003).
4. Es liegen keine verbindlichen Richtlinien zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur vor. Eine Konsensusleitlinie der Deutschen Gesellschaft für Handchirurgie (Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie, 2011) zählt eine Reihe möglicher Behandlungsformen auf, ohne jedoch eine evidenzbasierte Bewertung vorzunehmen. Lediglich die unbewiesene Wirksamkeit rein konservativer Maßnahmen findet Erwähnung. Aus der medizinischen Fachliteratur geht hervor, dass eine teilweise oder gänzliche Entfernung der betroffenen Faszien und gegebenenfalls der darüberliegenden Haut (partielle Fasziektomie, totale Fasziektomie, Dermofasziektomie) die wirksamste und nachhaltigste Behandlungsoption darstellen (van Rijssen et al., 2006, Brenner und Rayan, 2003, Kopp und Horch, 2003). In Abhängigkeit von der Schwere und dem Stadium der Erkrankung sowie dem Auftreten von Rezidiven findet eine partielle oder totale Fasziektomie mit oder ohne Hauttransplantation Anwendung. Als häufigste Operationsmethode mit guten Ergebnissen bei vergleichsweise geringen Rezidiv-Raten kommt die partielle Fasziektomie zum Einsatz (AMS GmbH, 2011) während die wesentlich invasivere Dermofasziektomie in der Regel Rezidiv-Patienten vorbehalten bleibt (Kopp und Horch, 2003). Die Fasziektomie, und hier in erster Linie die partielle Fasziektomie stellen in Deutschland die bei weitem häufigste und dadurch, wie in §6 Abs. 2 AM-NutzenV gefordert (Bundesministerium für Gesundheit, 2010), eine in der praktischen Anwendung bewährte Behandlungsform der Dupuytren'schen Kontraktur dar. Der außerordentlich hohe Versorgungsanteil der Fasziektomie impliziert, dass auch Kontrakturen der Tubiana-Grade I und II präferentiell mittels Fasziektomie behandelt werden.

Die PNF führt in Deutschland in der Versorgung der Dupuytren'schen Kontraktur ein Nischendasein. Eine vorzugsweise Behandlung durch PNF von Kontrakturen der Grade Tubiana I und II, immerhin zwischen 61,6% und 83,6% der Diagnosen unmittelbar vor der Operation (Brenner et al., 2001), ist aus den Versorgungsanteilen nicht ableitbar. Die niedrigen Versorgungsanteile der PNF sind in der deutlich unterlegenen Nachhaltigkeit der PNF begründet, welche eine kürzere Zeitspanne bis zum Wiederauftreten der Erkrankung und der Notwendigkeit einer erneuten Behandlung bedeutet. Trotz höherer Invasivität und inhärenter OP-Risiken und unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung wird deshalb die partielle Fasziektomie in der Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur von Ärzten und Patienten auch bei Kontrakturen der Tubiana-Grade I und II bevorzugt.

Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse muss daher die partielle Fasziektomie als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet Dupuytren'sche Kontraktur betrachtet werden.

5. Aus der medizinischen Fachliteratur und der aktuellen Praxis gehen keine alternativen Behandlungsoptionen hervor, die vergleichbare Erfolgsraten, Sicherheitsprofile oder Nachhaltigkeitswerte erreichen und damit für eine höhere Wirtschaftlichkeit stünden.

Tabelle 3-2: Rezidivraten nach Behandlung mit PNF oder partieller Fasziektomie basierend auf systematischer Literaturrecherche (Mitchell, 2011)

Studie	Follow-up	Definition	Rezidivrate
partielle Fasziektomie:			
(Citron und Nunez, 2005), RCT	Mindestens 2 Jahre oder bis zum Rezidiv	Im Operationsbereich neu auftretende Knoten	31,9% bzw. 18,2%
(Ullah et al., 2009) RCT	3 Jahre	nicht berichtet	12,2% (PIP-Gelenk)
(Adam und Loynes, 1992), non-RCT	3,4 Jahre	Wiederauftreten der Dupuytren'schen Krankheit im Operationsbereich	33,6%
(Foucher et al., 1995), non-RCT	6,6 Jahre	Wiederauftreten der Dupuytren'schen Krankheit im Operationsbereich	38,9%
(Stahl und Calif, 2008), non-RCT	1,5 bis 19 Jahre (im Mittel 2,5 Jahre)	nicht berichtet	21,7%
(Vigroux und Valentin, 1992), non-RCT	10 bis 22 Jahre (im Mittel 12 Jahre 7 Monate)	nicht berichtet	47,4%
(Weinzweig et al., 1996), non-RCT	Im Mittel 10,1 Monate	nicht berichtet	7,4% in der Gruppe mit Fasziektomie
(van Rijssen et al., 2010), RCT	5 Jahre	nicht berichtet	23,8%
PNF:			
(van Rijssen et al., 2010), RCT	5 Jahre	nicht berichtet	85%
(Badois et al., 1993), non-RCT	5 Jahre	nicht berichtet	50,4%
(Citron und Hearnden, 2003), non-RCT	2,2 Jahre	Wiederauftreten von Dupuytren-Gewebe im Operationsfeld	50%
(Duthie und Chesney, 1997), non-RCT	10 Jahre	Patienten mit Bedarf an Wiederholungs-OP	66%
(Erne und Lukas, 2010), non-RCT	11,1 Monate	Messbares Wiederauftretens einer Beugekontraktur	13,9%
(Foucher et al., 2003), non-RCT	3,2 Jahre	Hand mit wiederholtem Behandlungsbedarf	24%
(Mansha et al., 2009), non-RCT	15 Monate (±10 Monate)	nicht berichtet	2,2% vollständig korrigiert, 40% teilweise korrigiert
(van Rijssen et al., 2006), non-RCT	33 Monate	Anstieg des totalen passiven Streckdefizits um >30° im Vergleich zur Situation direkt nach OP	65,5%

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen dieses Abschnitts beruhen im Wesentlichen auf einer systematischen Recherche und Zusammenfassung der Fachliteratur zu Epidemiologie und Behandlungsformen der Dupuytren'schen Kontraktur (Crean und Maguire, 2009), welche auch als Datengrundlage im Zulassungsverfahren von Xiapex herangezogen worden ist. Um einen weitreichenden Überblick über den Stand der Forschung zu generieren, umfasst dieser kritische Review die Identifikation und Auswertung aktueller Literatur (nach 1980) zur Inzidenz, Prävalenz, Einstufung der Schwere der Erkrankung sowie die Häufigkeit, Kosten, Wirksamkeit und Sicherheit momentan verfügbarer Therapie-Optionen (siehe auch Modul 4, Abschnitt 4.2.3.2).

Als zusätzliche Quellen wurden Studien, welche in einem weiteren systematischen Literaturreview identifiziert wurden, berücksichtigt. Dazu wurden unter der Fragestellung „Identifikation von Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Therapieoptionen zur Behandlung der Dupuytren'schen Erkrankung“ medizinisch und wissenschaftlich relevante Datenbanken systematisch im Hinblick auf die zweckmäßige Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur durchsucht (Mitchell, 2011). Für jede der Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, sowie spezifischer Portale von Fachgesellschaften wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Um die Ergebnisliste auf Publikationen mit aktueller Relevanz zu beschränken, wurden ausschließlich MEDLINE-Einträge ab 1950 und EMBASE-Einträge nach 1980 berücksichtigt.

Detaillierte Dokumentationen der individuellen Suchstrategien sind in den Volltexten der jeweiligen Reviews enthalten (siehe Modul 5).

Als weitere wichtige Quellen wurden aktuelle Übersichtsarbeiten (Kopp und Horch, 2003, Loos et al., 2007) und eine Fachmonographie (Brenner und Rayan, 2003) herangezogen.

Die Angaben zu den jeweiligen Versorgungsanteilen der verschiedenen Behandlungsoptionen stützen sich, neben einer Stichprobenanalyse von Patientenakten (Dias et al., 2011) und einer Expertise zu Abrechnungsfrequenzen in der GKV zur Dupuytren'schen Kontraktur (Rüggeberg, 2010), auf eine für dieses Dossier durchgeführte Befragung von mit der Dupuytren'schen Kontraktur befassten Fachärzten zu Epidemiologie, Verlaufsformen und Behandlungsformen der Dupuytren'schen Kontraktur (AMS GmbH, 2011). Methodik und Ergebnisse dieser Befragung sind im Anhang (Modul 5) dokumentiert.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- ABE, Y., ROKKAKU, T., OFUCHI, S., TOKUNAGA, S., TAKAHASHI, K. & MORIYA, H. 2004. Surgery for Dupuytren's disease in Japanese patients and a new preoperative classification. *Journal of hand surgery*, 29, 235-9.
- ADAM, R. F. & LOYNES, R. D. 1992. Prognosis in Dupuytren's disease. *Journal of Hand Surgery*, 17 (2), 312-317.
- AMS GMBH 2011. Delphi-Befragung zu wichtigen epidemiologischen Eckdaten der Dupuytren'schen Kontraktur in Deutschland. *Advanced Medical Services Publications*.
- BADOIS, F. J., LERMUSIAUX, J. L., MASSE, C. & KUNTZ, D. 1993. Non-surgical treatment of Dupuytren disease using needle fasciotomy. [French]. *Revue du rhumatisme (Ed, francaise : 1993)*. 60 (11), 808-813.
- BRENNER, P., KRAUSE-BERGMANN, A. & VAN, V. H. 2001. [Dupuytren contracture in North Germany. Epidemiological study of 500 cases]. *Unfallchirurg*, 104, 303-11.
- BRENNER, P. & RAYAN, G. M. 2003. *Dupuytren's Disease: A Concept of Surgical Treatment*, Wien-New York, Springer.
- BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). In: BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (ed.) *BGBI. I S. 2324*. Berlin: juris GmbH.
- CITRON, N. & HEARNDEN, A. 2003. Skin tension in the aetiology of Dupuytren's disease; a prospective trial. *Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)*, 528-30.
- CITRON, N. D. & NUNEZ, V. 2005. Recurrence after surgery for Dupuytren's disease: a randomized trial of two skin incisions. *Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)*, 563-6.
- CREAN, S. & MAGUIRE, A. 2009. *Dupuytren's Contracture: A structured Literature Review*. Lexington, MA: United BioSource Corporation.
- DEGREEF, I. & DE SMET, L. 2009. Dupuytren's disease: a predominant reason for elective finger amputation in adults. *Acta chirurgica Belgica*, 109, 494-7.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HANDCHIRURGIE. 2011. Leitlinie Dupuytren'sche Kontraktur. Available: <http://www.dg-h.de/LeitlinienDupuytren.aspx> [Accessed 27. April].
- 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.
- DUTHIE, R. A. & CHESNEY, R. B. 1997. Percutaneous Fasciotomy for Dupuytren's Contracture: A 10-year review. *Journal of Hand Surgery*, 22, 521.
- ERNE, H. & LUKAS, B. 2010. Percutaneous Needle Fasciotomy: A Serious Alternative? *International Symposium on Dupuytren's Disease*.

- FOUCHER, G., CORNIL, C., LENOBLE, E. & CITRON, N. 1995. *A modified open palm technique for Dupuytren's disease. Short and long term results in 54 patients. International Orthopaedics*, 19 (5), 285-288.
- FOUCHER, G., MEDINA, J. & NAVARRO, R. 2003. *Percutaneous needle aponeurotomy: complications and results. Journal of Hand Surgery*, 28, 427-31.
- FÜNFTE BUCH SOZIALGESETZBUCH (SGB V) 2011a. §35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. In: DEUTSCHER BUNDESTAG (ed.). Berlin: Bundesanzeiger.
- FÜNFTE BUCH SOZIALGESETZBUCH (SGB V) 2011b. §130b Vereinbarungen zwischen dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen über Erstattungsbeträge für Arzneimittel. In: DEUTSCHER BUNDESTAG (ed.). Berlin: Bundesanzeiger.
- GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2011. 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.
- HINDOCHA, S., STANLEY, J. K., WATSON, J. S. & BAYAT, A. 2008. *Revised Tubiana's staging system for assessment of disease severity in Dupuytren's disease-preliminary clinical findings. Hand*, 3, 80-6.
- JOHANSSON, A. & WELKE, J. 2011. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung zu Dossier-Nr.: 2011-B-001. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Berlin.
- KOPP, J. & HORCH, R. E. 2003. *Morbus Dupuytren - Diagnostik und Therapie (Teil 2). CHAZ*, 4, 275-280.
- LOOS, B., PUSCHKIN, V. & HORCH, R. E. 2007. *50 years experience with Dupuytren's contracture in the Erlangen University Hospital--a retrospective analysis of 2919 operated hands from 1956 to 2006. BMC Musculoskelet Disord*, 8, 60.
- MANSHA, M., FLYNN, D. & STOTHARD, J. 2009. *Is Percutaneous Needle Fasciotomy Safe and Effective in Treatment of Dupuytren's Disease? British Society for Surgery of the Hand*.
- MITCHELL, S. 2011. *Systematic review and meta-analysis feasibility of treatments for Dupuytren's contracture: qualitative report. Abacus International*, 1-147.
- PFIZER PHARMA GMBH 2011. *Stellungnahme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Xiapex*.
- RÜGGEBERG, J.-A. 2010. *Expertise zu Leistungsfrequenz und Kosten operativer Maßnahmen bei Morbus Dupuytren*. 12.
- STAHL, S. & CALIF, E. 2008. *Dupuytren's Palmar contracture in women. Israel Medical Association Journal*, 10 (6), 445-447.
- TUBIANA, R. 1986. *Evaluation of deformities in Dupuytren's disease. Ann Chir Main*, 5, 5-11.
- TUBIANA, R. 1999. *Surgical Treatment*. In: TUBIANA, R. (ed.) *The Hand*. Philadelphia: WB Saunders Company.
- ULLAH, A. S., DIAS, J. J. & BHOWAL, B. 2009. *Does a 'firebreak' full-thickness skin graft prevent recurrence after surgery for Dupuytren's contracture?: a prospective, randomised trial. The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 374-8.
- 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.

- VAN RIJSSEN, A. L., TER LINDEN, H. & WERKER, P. M. 2010. 5-year results of first-ever randomised clinical trial on treatment in Dupuytren's Disease: percutaneous needle fasciotomy versus limited fasciectomy. International Symposium on Dupuytren's Disease. Miami, FL, USA.*
- VIGROUX, J. P. & VALENTIN, P. 1992. A natural history of Dupuytren's contracture treated by surgical fasciectomy: the influence of diathesis (76 hands reviewed at more than 10 years). Annales de Chirurgie de la Main et du Membre Supérieur, 11, 367-74.*
- WEINZWEIG, N., CULVER, J. E. & FLEEGLER, E. J. 1996. Severe contractures of the proximal interphalangeal joint in Dupuytren's disease: combined fasciectomy with capsuloligamentous release versus fasciectomy alone. Plastic & Reconstructive Surgery, 97, 560-6.*
- WOODRUFF, M. J. & WALDRAM, M. A. 1998. A clinical grading system for Dupuytren's contracture. Journal of hand surgery, 23, 303-5.*

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Überblick über die Dupuytren'sche Kontraktur

Die Dupuytren'sche Kontraktur ist eine fortschreitende, gutartige Wucherung von Collagengewebe. Diese Wucherungen betreffen die Faszien der Hand und Finger (Palmaraponeurose) und führen in fortgeschrittenen Stadien zur funktionellen Beeinträchtigung der Hand (Kopp und Horch, 2003). Die Verkürzung des Bindegewebes resultiert dabei in einer zunehmenden Kontraktur der betroffenen Finger zur Handfläche, insbesondere über das MP- und das PIP-Gelenk.

Die Dupuytren'sche Kontraktur reduziert die Funktionalität der Hand, vermindert die Lebensqualität von Betroffenen und kann letztendlich zu einer schweren Beeinträchtigung im Alltag und Berufsleben der Patienten führen (Engstrand et al., 2009, Townley et al., 2006).

Quantitative Erhebungen zur Lebensqualität von Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur liegen nicht vor. Die Tatsache, dass viele Betroffene sich trotz erheblicher Risiken einem invasiven chirurgischen Eingriff unterziehen, zeigt jedoch, dass ein beträchtlicher Leidensdruck im Alltag für Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur besteht.

Ursachen und Verlauf der Dupuytren'schen Kontraktur

Die genaue Ätiologie der Dupuytren'schen Kontraktur ist unklar. Aufgrund von Häufungen innerhalb von Familien und der höheren Inzidenz in Populationen nordeuropäischer Abstammung wird ein genetischer Hintergrund angenommen und ein autosomal dominanter Erbgang mit variabler Penetranz diskutiert. Zusätzlich zur genetischen Prädisposition werden eine Reihe weiterer Risikofaktoren wie schwere körperliche Arbeit und Alkohol- und Tabakkonsum genannt. Als gehäuft auftretende Komorbiditäten wurden Diabetes, Hypercholesterinämie und Epilepsie berichtet; die statistischen Belege hierfür sind jedoch schwach (Bennett, 1982, Burge et al., 1997, Geoghegan et al., 2004, Loos et al., 2007).

Die Krankheit beginnt oft mit knotenförmigen Verdickungen des Bindegewebes der Handinnenseite. Im weiteren Verlauf kommt es zur Ausbildung von collagenösen Strängen über die palmare Seite der Fingergelenke. Fortschreitende Verkürzung dieser Stränge führt dann zu einer Kontraktur der Finger zur Handfläche und dem Verlust der Fähigkeit, den betroffenen Finger zu strecken. Am häufigsten betroffen sind Ringfinger und kleiner Finger,

aber auch andere Finger können befallen werden (Loos et al., 2007). Zur Beschreibung der unterschiedlichen Stadien wurden verschiedene Klassifikationen entwickelt. Die gebräuchlichste unterscheidet nach Tubiana (Tubiana, 1999) bis zu 6 Stadien (0, N, I – IV) entsprechend dem ersten Auftreten von Knoten (N) und dem Kontrakturwinkel des befallenen Fingers.

Die Dupuytren'sche Kontraktur tritt häufig als bilaterale Erkrankung, d.h. an beiden Händen eines Patienten auf (in ungefähr 50% der Patienten, (Loos et al., 2007)). Zudem zeigen Dupuytren-Patienten auch überproportional häufig fibroproliferative Wucherungen des plantaren (Morbus Ledderhose) und penilen Bindegewebes (Morbus Peyronie) (Crean und Maguire, 2009).

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten der Dupuytren'schen Kontraktur

Die Dupuytren'sche Kontraktur ist eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters. In einer Studie mit 2919 chirurgisch behandelten Patienten waren über 80% älter als 40 Jahre (Loos et al., 2007). Interessanterweise tritt die Dupuytren'sche Kontraktur bei Männern häufiger und früher auf. In der Gruppe der 40-50-jährigen Patienten sind Männer fast 15-mal häufiger vertreten. Mit zunehmendem Alter reduziert sich dies, aber auch in der Gruppe der 70-80 Jährigen unterziehen sich immer noch mehr als 3-mal häufiger männliche Patienten einer Operation zur Behandlung (Loos et al., 2007). Das frühere Auftreten bei Männern spiegelt sich auch in einem geringeren Durchschnittsalter zur Zeit der Operation (57,6 Jahre) im Vergleich zu dem von Frauen (62,2 Jahre) (Loos et al., 2007).

Zielpopulation

Die Dupuytren'sche Kontraktur ist charakterisiert durch verschiedene Verlaufsformen. Nach anfänglichem Erscheinen von Knoten bilden sich im weiteren Verlauf 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 besonders geeignet.

Zur Häufigkeit der Verlaufsformen liegen keine statistisch gesicherten Erkenntnisse in der medizinischen Fachliteratur vor. Da die in diesem Dossier zu bewertende Therapie mit Xiapex nur „zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang“ indiziert ist (Pfizer Specialty Care, 2011) wurde zur Abschätzung der Häufigkeit dieser Verlaufsform von AMS, *Advanced Medical Services GmbH*, 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, die sich schließlich einer chirurgischen Korrektur unterziehen auf einen Anteil von 53,5% (+/- 7,3 SEM) (AMS GmbH, 2011). Diese Patientengruppe ist somit auch die Zielpopulation für eine Behandlung mit Xiapex.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dauerhaft kontrakte Finger bedeuten für den Patienten schwere funktionelle Einschränkungen bis zur Unbrauchbarkeit der Hand (Perimed GmbH, 2008). So haben Betroffene z.B. Schwierigkeiten

- bei der Ausübung ihrer beruflichen Tätigkeit (tippen, schreiben, handwerkliche Tätigkeiten)
- sich zu waschen und zu kämmen
- Hände zu schütteln oder jemanden zu streicheln
- Gegenstände (z.B. Besteck, Gläser, Flaschen, Werkzeuge) zu greifen und zu halten
- Handschuhe zu tragen oder die Hände in die Hosentasche zu stecken (Townley et al., 2006).

In einer Studie bezeichneten 42% der Betroffenen die selbstständige alltägliche Versorgung als ihr größtes Problem (Engstrand et al., 2009).

Die Symptome einer Dupuytren'schen Kontraktur werden derzeit in aller Regel chirurgisch behandelt. Konservative Behandlungsoptionen wie Vitamin E-Injektion, Bestrahlung, Steroid-Injektionen oder Physiotherapie haben sich in ihrer Wirkung nicht bewährt und werden kaum angewandt. Eine wirksame medikamentöse Behandlungsmöglichkeit steht derzeit nicht zur Verfügung.

Risiken und Komplikationen einer partiellen Fasziektomie

Das Ziel einer chirurgischen Korrektur ist eine Entfernung (Fasziektomie) des Dupuytren'schen Stranges und damit die Wiederherstellung der Streckfähigkeit des betroffenen Fingers. Dabei kommt eine Vielzahl verschiedener Operationstechniken zum Einsatz.

Allgemeine Risiken sind dabei assoziiert mit den Anästhesieverfahren (lokal an der Hand, regional als Armplexusanästhesie oder Vollnarkose) und den unvermeidlichen Gewebeschädigungen eines jeden chirurgischen Eingriffs. Neben der möglichen Unverträglichkeit der Anästhesie (allergische Reaktionen, Übelkeit, Erbrechen) führt jeder operative Eingriff zu akuten Schmerzen, meist verbunden mit Hämatombildung. Eine Allgemeinanästhesie bringt zudem das sehr seltene Risiko der Letalität mit sich. (Denkler, 2010, Kopp und Horch, 2003, Wirth und Schlund, 2009).

Spezifische Risiken für das jeweilige Operationsverfahren schließen Nervenverletzungen (1,5%), Wundnekrosen (3-15%), Weichteilschwellungen und Durchblutungsstörungen ein (Perimed GmbH, 2008). Die am häufigsten verwendete Operationsmethode ist die partielle Fasziektomie. Die dabei am häufigsten dokumentierte Komplikation ist das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS, sympathische Reflexdystrophie, Morbus Sudeck) (1,5-38,5% der Patienten). Ebenfalls häufig werden Empfindungsstörungen (0,4-25,0% der Patienten) und Schmerzen (0,6-20,4% der Patienten) dokumentiert (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.6).

Die Gesamtrate der Komplikationen variiert stark in Abhängigkeit von spezifischen Operationstechniken, dem Grad der Grunderkrankung, dem Erfassungszeitraum und der Erfahrung des Operateurs.

Für eine Reihe von Patienten kommt aufgrund der Risiken und Komplikationen eine chirurgische Intervention wegen fortgeschrittenen Alters, der generellen körperlichen Konstitution oder einer bestehenden Begleiterkrankung nicht in Frage.

Operationen bei Rezidiven der Dupuytren'schen Kontraktur

Die Einjahres-Rezidivraten nach partieller Fasziektomie (7,1-47%) und nach der Behandlung mit Xiapex (2,3-31%) sind vergleichbar. Allerdings werden Verletzungen an der Hand, die bei einer Operation in hohem Maße auftreten, als ein Risikofaktor für die Entstehung oder Progression einer Dupuytren'schen Kontraktur angesehen (Thurston, 2003). So kann das Operationstrauma den Verlauf der Erkrankung sogar beschleunigen oder verschlimmern (Lanzetta und Morrison, 1996).

Muss eine Rezidiv-Operation durchgeführt werden, besteht aufgrund der Narbenbildung und der anatomischen Verformung aus dem vorherigen Eingriff eine höhere Wahrscheinlichkeit neurovaskulärer Komplikationen (Denkler, 2010). Viele Patienten lehnen diesen Eingriff aufgrund der vorher gemachten Operationserfahrungen, insbesondere der langwierigen Wundheilung, jedoch von vornherein ab. Fällt die Entscheidung zur erneuten Operation, muss eine eingeschränkte Prognose in Kauf genommen werden: Neben den bestehenden Collagenneubildungen ist im Bereich der Voroperation mit ausgeprägten, narbigen Verwachsungen zu rechnen. Nichtbefallene Strukturen der Hand (Gefäße, Nerven, Sehnen und umliegendes Bindegewebe) sind narbig mit den zu resezierenden Strängen verbunden. Eine Rezidiv-Operation ist technisch erheblich anspruchsvoller und mit einem erhöhten Risiko der Verletzung verwachsener Strukturen verbunden. Entsprechend ist der Eingriff bedeutend zeitintensiver und erfordert eine längere Anästhesiedauer, mit der wiederum eine Risikoerhöhung verbunden ist. Gleichzeitig ist die postoperative Wundheilung protrahiert, da im Bereich des vorbestehenden Narbengewebes die Durchblutung (und damit die Wundregeneration) beeinträchtigt sind. Schließlich ist die Wahrscheinlichkeit einer späteren, sekundären Re-Kontraktur infolge ausgeprägter Narbenkontraktur erhöht. Die Entscheidung zur Rezidiv-Operation wird aus diesen Gründen sowohl vom Chirurgen als auch vom Patienten mit größerer Zurückhaltung getroffen.

Bei wiederholt operierten Händen, kann es bei stark kontrahierten Fingern unter Umständen nach Korrektur zu Durchblutungsstörungen kommen, die im schlimmsten Fall einen Amputation erforderlich machen (Perimed GmbH, 2008).

Erfolgt eine primäre Kontrakturtherapie mit Xiapex, ist von einer Vermeidung dieser Probleme auszugehen. Die mikrobiellen Collagenasen von Xiapex lysieren die kontrakturauslösenden Collagenstränge. Die anfallenden Abbauprodukte werden im Laufe der Zeit vom Körper abtransportiert oder verbleiben partiell *in situ*. Nach allen bisherigen Erkenntnissen erfolgt dieser Prozess ohne Auslösung von Entzündungsreaktionen und der damit verbundenen Narbenbildung.

In den Fallberichten von Fasziektomien nach vorheriger Xiapex-Behandlung wurden stets Befunde berichtet, die weitgehend denen bei Erstoperation entsprechen (Badalamente und Hurst, 2007). Zu der nach Voroperation häufigen Narbenbildung kam es nach Xiapex-Anwendungen nicht. Auch in Tiermodellen der Phase I und II Studien fanden sich keine gegenteiligen Hinweise. Jedoch sind statistisch signifikante Humandaten bisher aufgrund zu geringer Xiapex-Fallzahlen nicht verfügbar. Es ist anzunehmen, dass die Erfolgs- und Komplikationsraten einer erstmaligen Operation bei Kontrakturrezidiv nach Xiapex-Therapie, denen einer Operation als Ersttherapie entsprechen.

Behandlung nach der Operation und Erholungszeit

Nach der Operation wird bei der partiell oder komplett fasziektomierten Hand ein Fettgazeverband angelegt. Darüber befindet sich ein Stahlwollverband. Dieser soll Flüssigkeit absorbieren und sorgt für einen diskreten Druck um Hohlräume zu vermeiden. Am zweiten postoperativen Tag erfolgt der erste Verbandswechsel mit Entfernung des Drain. Volumina von mehr als 50 ml innerhalb von 24 Stunden und wasserkissenartige Schwellungen der Hohlhand beruhen auf Nachblutungen oder Hämatombildung und müssen entfernt werden (Brenner und Rayan, 2003).

Ein wichtiger Bestandteil der postoperativen Behandlung ist die Ruhigstellung der operierten Hand in Streckstellung. Hierfür werden die betroffenen Gelenke geschient. Anfangs werden die Schienen den ganzen Tag getragen und nur zu den Verbandswechseln sowie zur Krankengymnastik abgenommen. Die „Schienen-freien“ Intervalle können später, sukzessiv und individuell angepasst, gesteigert werden. Etwa 8-10 Wochen nach der Operation kann die Schienenbehandlung beendet werden (Kopp und Horch, 2003).

Die postoperative Rekonvaleszenz infolge einer chirurgischen Intervention ist relativ lang. Es dauert im Median etwa einen Monat bis operierte Patienten wieder arbeiten können. Voll leistungsfähig sind die Patienten erst nach etwa 2 Monaten (Foucher et al., 1992, Kruger-Sayn et al., 1998, Makela et al., 1991, Tonkin et al., 1984). Eine volle Zugbelastung der Narbe besteht erst nach drei Monaten (Brenner und Rayan, 2003). Bei einem kleineren Anteil der Patienten, welche postoperative Komplikationen erleiden, kann sich die Arbeitsunfähigkeit über mehrere Monate hinziehen. Hinzu kommt, dass sich an die Operation noch eine physiotherapeutische Behandlung von mehreren Wochen anschließt und im Anschluss daran

noch eine selbstständige Übungsbehandlung notwendig ist (Brenner und Rayan, 2003) Ist die Wundheilung abgeschlossen, sollte die Narbe weiter gepflegt werden, z. B. durch Narbenmassage, Kompressionshandschuhe, feuchte Wärme, narbenerweichende Salben oder Ultraschallanwendungen (Kopp und Horch, 2003).

Für Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur besteht somit ein hoher Bedarf nach einer wirksamen, nicht-chirurgischen Behandlungsoption um die Risiken und Komplikationen eines chirurgischen Eingriffes zu vermeiden. Gleichzeitig sollte diese Therapie eine zumindest gleich hohe Rezidivrate und eine kürzere Rekonvaleszenzzeit als die Operation bieten.

Therapeutische Bedarfsdeckung durch Xiapex

Als erste wirksame, nicht-chirurgische Behandlungsoption steht nun die enzymatische Lyse des Dupuytren'schen Strangs durch Injektion einer Collagenase-Lösung (Xiapex) zur Verfügung. Dabei wird das interstitielle Collagen des pathologisch veränderten Bindegewebes durch die in Xiapex enthaltenen beiden clostridialen Collagenasen AUX-I und AUX-II hydrolysiert. Das Collagen wird soweit abgebaut, dass durch eine manuelle Streckung und ohne invasiven Eingriff der Dupuytren'sche Strang durchtrennt und die Beweglichkeit des Fingers wiedergewonnen wird (Pfizer Specialty Care, 2010) .

Die Behandlung mit Xiapex kann ambulant ohne Krankenhausaufenthalt durchgeführt werden. Es wird keine Armplexus- oder Allgemeinanästhesie benötigt. Dadurch werden die Risiken, die durch dieses Anästhesieverfahren auftreten, vermieden. Die Patienten können nach der Fingerstreckung leichte Alltagsaktivitäten wieder aufnehmen. Ihnen wird lediglich empfohlen über 2 bis 3 Monate nachts eine Streckeschiene zu tragen. 30 Tage nach der Extension des Stranges sollte eine Nachuntersuchung durchgeführt werden (European Medicines Agency, 2011). Eine Physiotherapie wird bei der Behandlung mit Xiapex nicht benötigt; den Patienten wird jedoch empfohlen, zuhause Fingerübungen zur Extension und Flexion durchzuführen.

Wie in Modul 4, Abschnitt 4.4.2 beschrieben, stellt die Möglichkeit, Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur auf medikamentöser Grundlage dauerhaft, effektiv und sicher zu behandeln und dabei die Risiken und stets zwingend auftretenden unerwünschten Wirkungen (u.a. Gewebeverletzung und postoperativer Schmerz) eines chirurgischen Eingriffes weitgehend zu vermeiden, einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zu den verfügbaren chirurgischen Verfahren dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere

Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Dupuytren'sche Kontraktur ist eine vergleichsweise seltene Erkrankung und es existieren nur wenige Studien zur Epidemiologie. Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der Dupuytren'schen Kontraktur in Deutschland liegen in der publizierten medizinischen Literatur nicht vor. Eine Hochrechnung auf Basis von epidemiologischen Zahlen von Nachbarländern (Brenner et al., 2001, Brenner und Rayan, 2003) geht von 1,34 Mio bis zu 1,9 Mio Menschen in Deutschland aus, die an Dupuytren'scher Kontraktur chronisch erkrankt sind. Dies entspricht 1,7% bis 2,4%. In England wurde die Inzidenz in 3 Studien übereinstimmend mit ungefähr 34 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr bestimmt (Crean und Maguire, 2009).

Zahlen zur Prävalenz variieren stark und reichen in Europa von 1,6% bis 18% (Tabelle 3-3). Diese großen Abweichungen sind einerseits tatsächlichen Unterschieden in der Häufigkeit (die Dupuytren'sche Kontraktur tritt häufiger in nordeuropäischen Ländern auf), andererseits aber auch erheblich unterschiedlichen diagnostischen Definitionen geschuldet.

Zur Abschätzung der Häufigkeit der Verlaufsform mit tastbarem Strang und zur Untermauerung der wenigen aus Literatur und demographischen Datenerhebungen ableitbaren Zahlen wurde durch AMS, *Advanced Medical Services GmbH*, 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, die sich schließlich einer chirurgischen Korrektur unterziehen auf einen Anteil von 53,5% (+/- 7,3 SEM) (AMS GmbH, 2011). Diese Patientengruppe ist somit auch die Zielpopulation für eine Behandlung mit Xiapex..

Tabelle 3-3: Dupuytren'sche Kontraktur - Prävalenz in Europa

Land	Referenz (Patientenzahl)	Beschreibung der Studienpopulation	Diagnostische Kriterien	Dupuytren Prävalenz Schätzung
Frankreich	(Attali et al., 1987) (n=432)	Patienten einer gastroenterologischen Krankenhausabteilung, welche unabhängig von ihrem Aufnahmegrund auf Dupuytren'sche Kontraktur gescreent wurden	knotenartige Verdickungen und Stränge in der Handfläche	18%
UK (England)	(Mackenney, 1983) (n=919)	Patienten, welche an ländliche, orthopädische Kliniken überwiesen worden waren, wurden auf Dupuytren'sche Kontraktur gescreent	Erkrankung der Finger wurde separat von Knoten und Strängen in der Handfläche erfasst	3.9% (1.6%)
Schweden	(Bergenudd et al., 1993) (n=594)	Einwohner von Malmö und Teilnehmer der „ <i>Malmö Longitudinal Study of Schoolchildren</i> “ von 1938	Dupuytren'sche Kontraktur, nicht näher bestimmt	6%
Dänemark	(Godtfredsen et al., 2004) (n=7,254)	Stichprobe der allgemeinen Bevölkerung untersucht von 1981-1983 im Rahmen einer prospektiven Studie zu Herzkrankheiten	definiert als Verdickung der palmaren Faszien und Beugekontraktur“	11%
Norwegen	(Finsen et al., 2002) (n= 456)	Einwohner über 50 Jahre von 4 ländlichen Gemeinden Nord-Norwegens von norwegischer, samischer oder finnischer Abstammung	Dupuytren'sche Kontraktur, nicht näher bestimmt	7.5%
Island	(Gudmundsson et al., 2000) (n=2,165)	Stichprobe der allgemeinen Bevölkerung mit Geburtsdatum zwischen 1907 und 1934 in oder um Reykjavik im Alter von 34-79 und über 2 Jahre auf Dupuytren'sche Kontraktur untersucht	Patienten mit tastbaren Knoten separat von Kontraktur erfasst	13.3% (3.2%)

N = Anzahl der Patienten; Angaben entsprechen dem Anteil von Patienten mit klinischen Zeichen einer Dupuytren'schen Erkrankung, einschließlich palmarer Anzeichen von Strängen und Knoten; Angaben in Klammern entsprechen dem Anteil von Patienten mit Anzeichen einer Kontraktur.

Die Dupuytren'sche Kontraktur tritt häufiger bei Männern als bei Frauen auf. Für Deutschland gibt Loos (Loos et al., 2007) im Durchschnitt über alle Altersklassen 7,6-mal mehr männliche als weibliche Patienten an (88,4% gegenüber 11,6%). Brenner (Brenner et al., 2001) berichtet ähnliche Zahlen (87,5% gegenüber 12,5%). Zusätzlich zur größeren Häufigkeit unter Männern ist diese Patientengruppe auch früher von der Dupuytren'schen Kontraktur betroffen. Der Häufigkeitsgipfel für die operative Behandlung ist für Männer im 6. Lebensjahrzehnt (31,3%, Durchschnittsalter 56 Jahre) und für Frauen im 7. Lebensjahrzehnt (39,4%, Durchschnittsalter 61 Jahre) (Brenner et al., 2001). Am häufigsten betroffen sind Ringfinger und kleiner Finger, aber auch andere Finger können befallen werden (Loos et al., 2007). Die Dupuytren'sche Kontraktur tritt häufig als bilaterale

Erkrankung, d.h. an beiden Händen eines Patienten auf (in ungefähr 50% der Patienten, (Loos et al., 2007). Weder Brenner et al. noch Loos et al. berichten nach Lokalisation (Gelenkstyp wie MP/PIP/DIP) unterschiedene Befallsfrequenzen. Brenner zitiert jedoch die Klassifikation nach Iselin (Loos et al., 2007), der eine Krankheitsentwicklung von der Handfläche zur Fingerspitze zugrunde liegt. Daraus lässt sich auf einen häufigeren Befall des MP-Gelenks gegenüber des interphalangealen Gelenks schließen.

Aktuelle Zahlen zur Anzahl der in Deutschland insgesamt diagnostizierten Fällen mit einer Dupuytren'schen Kontraktur liegen nicht vor. Ärztliche Leistungen zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur werden über die diagnostische Gruppe ICD-10 M72.0 „Fibromatose der Palmarfaszie (Dupuytren-Kontraktur)“ erfasst und sich daraus ergebende chirurgische Leistungen der GKV über die OPS Codes 5-842.0 bis 5-842.81 abgerechnet. Eine Analyse der Abrechnung unter diesen Ziffern von Eingriffen in klinischen Hauptabteilungen im Jahr 2008 und von ambulanten und belegärztlichen Eingriffen im Jahr 2009 ergibt eine Gesamtzahl von ca. 35.800 chirurgischen Eingriffen pro Jahr zur Behandlung von Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur (Rüggeberg, 2010). Da diese Analyse nur Patienten in der GKV repräsentiert (89% aller Versicherten) wird von einer Gesamtfallprävalenz von ca. 40.400 für Dupuytren'sche Kontraktur operativ behandelten Patienten in Deutschland im Jahr 2009 ausgegangen. Fallzahlen der konservativ, d.h. nicht invasiv und i. d. R. eine Operation herauschiebend behandelten Patienten liegen nicht vor.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der vorwiegend genetischen Prädisposition der Dupuytren'schen Erkrankung wird eine wesentliche Veränderung der Inzidenz bezogen auf die verschiedenen Altersklassen nicht angenommen. Eine weitere Erhöhung der Lebenserwartung und leichtes Wachstum der Populationsgruppe der über 40-jährigen über die Jahre 2009 bis 2015 um insgesamt 1,84% bzw. das Wachstum der Populationsgruppe der über 50-Jährigen über die Jahre 2009 bis 2015 um 9,95 % (Statistisches Bundesamt, 2009). lässt eine leichte Erhöhung der Gesamtfallprävalenz in der Gesamtbevölkerung zwischen jährlich 0,31 % und 1,65 % erwarten.

Tabelle 3-4: Erwartete Entwicklung der Fall-Prävalenz in den kommenden Jahren, entsprechend der berechneten durchschnittlichen Steigerungsraten von 0,31 % und 1,65 % pro Jahr (GKV und PKV).

Jahr	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Prävalenz bei 0,31 % Steigerung pro Jahr)	40.525	40.651	40.777	40.903	41.030	41.157
Prävalenz bei 1,65 % Steigerung pro Jahr	41.067	41.745	42.434	43.134	43.846	44.569

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Xiapex	19.153 Patienten/Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Gesicherte Zahlen zu Prävalenz und Inzidenz der Dupuytren'schen Kontraktur in Deutschland liegen nicht vor. Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten, die für eine Behandlung mit Xiapex in Frage kommen, wurde zunächst von der Fallprävalenz der Gesamtzahl aller wegen Dupuytren'scher Kontraktur operierten Patienten in der GKV ausgegangen. Diese betrug gemäß einer Expertise zu Abrechnungsfrequenzen in der GKV mittels Analyse der Daten der Kassenärztlichen Bundesvereinigung aus dem Jahr 2009 sowie der Analyse der Frequenzdaten der Kliniken gemäß § 21 Krankenhaus-Entgeltgesetz des Jahres 2008 ca. 35.800 Patienten pro Jahr (Rüggeberg, 2010). Da eine Xiapex-Behandlung nur bei einer Untergruppe indiziert ist, die eine tastbare, strangförmige Fibromatose aufweist, wurde diese Zahl aller chirurgischen Eingriffe um den dafür ermittelten Wert aus der Delphi-Befragung (53,5 %) (AMS GmbH, 2011) verringert:

Fallprävalenz (Gesamtzahl Dupuytren-Operationen/Jahr; 35.800) X Anteil Patienten mit tastbarem Strang (0,535) = Zielpopulation (19.153)

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Xiapex	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	erheblich	19.153 Patienten/Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der Zusatznutzen für Patienten mit Xiapex-Behandlung ergibt sich aus der Vermeidung der negativen Begleiterscheinungen und Risiken der alternativ durchgeführten Korrektur der Dupuytren'schen Kontraktur durch den chirurgischen Eingriff einer partiellen Fasziektomie (siehe Abschnitt 3.2.2) 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 Xiapex Zulassungsstudien einschließlich Subgruppenanalysen durchgeführt und diese anschließend mit den entsprechenden Daten aus den als relevant identifizierten Studien zur partiellen Fasziektomie verglichen.

Um Unterschiede der prozentualen Veränderung der Kontraktur nach Xiapex-Behandlung hinsichtlich der Schwere der Erkrankung zu identifizieren, wurden Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Klinischer Erfolg“ (vollständige Streckung; Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2.5) und „Veränderung der Kontraktur“ (in Prozent) durchgeführt (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2.17). Die gepoolten Ergebnisse zur Veränderung der Kontraktur nach Xiapex-Behandlung in Abhängigkeit vom Tubianastadium sind in Tabelle 4-113 im Modul 4 dargestellt.

Über alle Tubianastadien hinweg schneidet die Xiapex-Behandlung besser ab, wobei für das Stadium IV aufgrund der geringen Patientenzahlen kaum Aussagen getroffen werden können.

In der qualitativen Gegenüberstellung zur partiellen Fasziektomie zeigt sich für alle Interventionen ein Trend zu einem besseren Behandlungserfolg gemessen an der prozentualen Veränderung der Kontraktur in niedrigeren Krankheitsstadien. Unabhängig von der Intervention ist ein Trend zu höheren Behandlungseffekten in leichteren Tubianastadien zu erkennen. Das bestätigt den in der Literatur berichteten besseren Therapieerfolge bei geringerer Krankheitsschwere (Crean und Maguire, 2009). Die Gegenüberstellung gibt einen Hinweis auf die Gleichwertigkeit der Interventionen unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung: In den Stadien I-III erzielt die Xiapex-Behandlung gleichwertige oder bessere Ergebnisse hinsichtlich der Veränderung der Kontraktur; Aussagen für Patienten im Stadium IV sind aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in allen Behandlungsgruppen nicht möglich.

Es gibt keinen Hinweis auf einen Unterschied des Behandlungserfolgs in Abhängigkeit der Tubiana-Einteilung zwischen den Interventionen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss legte in seiner Beratung vom 11. April 2011 die Stratifizierung der Patientenpopulation in Abhängigkeit vom Stadium der Dupuytren'schen Kontraktur nach Tubiana fest (Johnsson und Welke, 2011). Demzufolge seien Patienten im Tubiana-Stadium I/II als Patienten mit geringer Krankheitsschwere und Patienten im Stadium III/IV als Patienten mit höherer Krankheitsschwere zu kategorisieren. Der G-BA bestimmt in seiner Beratung als zweckmäßige Vergleichstherapie in den Stadien I/II die Anwendung der perkutanen Nadelfasziotomie, in den Stadien III/IV die partielle Fasziektomie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Wie bereits in Abschnitt 3.1.2 dargelegt, stimmt der pharmazeutische Unternehmer mit dieser Unterteilung aus medizinischen und rechtlichen Gründen nicht überein. Wie im Folgenden noch genauer ausgeführt wird, wird aus der durchgeführten Subgruppenanalyse anhand der Tubiana-Stadien ersichtlich, dass eine derartige Unterteilung keinen Rückschluss auf die perkutane Nadelfasziotomie in den Stadien I/II zulässt. Eine derartige Stratifizierung scheint sowohl aus medizinischer als auch aus evidenzbasierter wissenschaftlicher Sicht nicht sinnvoll.

Um der vom G-BA vorgeschlagenen Vorgehensweise zur Darlegung des Zusatznutzens von Xiapex nachzukommen, wonach die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend der Krankheitsschwere auf Grundlage der Tubiana-Einteilung ausgewählt werden sollte, wurde hilfsweise eine entsprechende Subgruppenanalyse für die RCT mit Xiapex durchgeführt. Die Vorgaben des G-BA sehen eine Stratifizierung in 2 Subgruppen vor:

- für Patienten im Tubiana-Stadium I/II (leichtere Kontraktur) sei die perkutane Nadelfasziotomie die zweckmäßige Vergleichstherapie
- für Patienten mit Tubiana-Stadium III/IV (höhere Kontraktur) sei die partielle Fasziektomie die zweckmäßige Vergleichstherapie

Zu beachten ist, dass für die Xiapex-Studien lediglich *Post-hoc*-Subgruppenanalysen nach modifiziertem Tubiana Stadium für 2 Studien vorlagen und dass die Stadieneinteilung auf der Basis einer Modifizierung der Tubiana-Klassifizierung erfolgte, da die Kontraktur des DIP-Gelenks in den Xiapex-Studien nicht erhoben wurde.

Während die Subgruppenanalyse nach Schweregrad und betroffenem Gelenk per Protokolldefinition in RCT mit Xiapex *a priori* festgelegt waren, wurden die Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter und Tubiana-Stadium *post hoc* durchgeführt. Angesichts der Vielzahl der betrachteten Subgruppen sind die Resultate dieser Analysen – insbesondere der *post hoc* durchgeführten Analysen und insbesondere dann, wenn der betrachtete Studienpool nur 2 Studien umfasst – entsprechend vorsichtig zu interpretieren. Alle in den verfügbaren Informationsgrundlagen berichteten Ergebnisse aus durchgeführten Subgruppenanalysen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1.3.7 dargestellt.

In der gesamten Literatur konnte nur 1 Publikation identifiziert werden, deren Ergebnisse für zumindest einen Endpunkt nach Tubiana-Stadium dargestellt werden (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1.1.2). Vergleicht man die Veränderung der Kontraktur nach der Xiapex-Behandlung mit dem *Total Passive Extension Deficit* nach der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie anhand der Daten von van Rijssen et al., 2006 (van Rijssen et al., 2006), wird durch Xiapex in beiden Subgruppen ein besseres Ergebnis erzielt. Sowohl bei Patienten mit „geringer“ Krankheitsschwere im Stadium I/II erzielt die Xiapex-Injektion ein besseres Ergebnis als die vorgeschlagene Vergleichstherapie perkutane Nadelfasziotomie als auch bei Patienten mit „höherer“ Krankheitsschwere im Stadium III/IV im Vergleich zur partiellen Fasziektomie.

Da für die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nur Daten für den Endpunkt Veränderung der Kontraktur, operationalisiert als *Total Passive Extension Deficit* berichtet werden, können keine weiteren Analysen durchgeführt werden, die Aussagen zu den vom G-BA festgelegten Subgruppen liefern könnten. In der monozentrischen Studie zur Vergleichstherapie sind die Patientenzahlen pro Tubiana-Subgruppe zu gering, um valide Aussage treffen zu können.

Demnach besteht bei allen Patienten, für die eine Xiapex-Behandlung indiziert ist, durch die Vermeidung der Operation und deren negativen Begleiterscheinungen und Risiken 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 Nebenwirkungen eines chirurgischen Eingriffs.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Grundlage für *epidemiologischen Angaben* und der *Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie* wird ein im November 2009 zur Zulassung von Xiapex angefertigter umfassender systematischer Review der Literatur zur Epidemiologie der Dupuytren'schen Kontraktur sowie zum Nutzen und Risiko verfügbarer Behandlungsoptionen herangezogen (Crean und Maguire, 2009). Um einen weitreichenden Überblick über den Stand der Forschung zu generieren, umfasste dieser kritische Review die Identifikation und Auswertung aktueller Literatur (nach 1980) zur Inzidenz, Prävalenz, Einstufung der Schwere der Erkrankung sowie die Häufigkeit, Kosten, Wirksamkeit und Sicherheit momentan verfügbarer Therapie-Optionen. Die umfassende Literatur-Suche in MEDLINE und EMBASE anhand einer prädefinierten Suchstrategie zur Indikation, auszuschließenden Studientypen und Sprache ergab 922 Treffer. Nach Ausschluss der Dubletten und der Selektion nach Abstract (Level I) sowie Volltext (Level II) lagen 79 Studien zur Epidemiologie und Therapie der

Dupuytren'schen Erkrankung vor (Crean und Maguire, 2009), welche die Informationsgrundlage auch für die Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.4 bildeten.

Die Angaben zur Berechnung der Fallprävalenzen und der daraus resultierenden Ableitung der Zielpopulation stützen sich auf eine Expertise von Dr. med. J.-A. Rüggeberg zu Abrechnungsfrequenzen in der GKV zur Dupuytren'schen Kontraktur (Rüggeberg, 2010) und auf eine für dieses Dossier durchgeführte Befragung von mit der Dupuytren'schen Kontraktur befassten Fachärzten zu Epidemiologie, Verlaufsformen und Behandlungsformen der Dupuytren'schen Kontraktur (AMS GmbH, 2011). Methodik und Ergebnisse dieser Befragung sind im Anhang (Modul 5) dokumentiert.

Die Ableitungen zur Beschreibung der Patientenpopulation, für die ein Zusatznutzen von Xiapex besteht, basieren auf Meta-Analysen der Zulassungsstudien von Xiapex. Diese Analysen haben die Wirksamkeit der Behandlung und somit einen Zusatznutzen für alle untersuchten Subgruppen (differenziert nach Alter, Geschlecht, Schwere der Erkrankung, betroffenes Fingergelenk) nachgewiesen und sind ausführlich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.7 beschrieben.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- AMS GMBH 2011. Delphi-Befragung zu wichtigen epidemiologischen Eckdaten der Dupuytren'schen Kontraktur in Deutschland. *Advanced Medical Services Publications*.
- ATTALI, P., INK, O., PELLETIER, G., VERNIER, C., JEAN, F., MOULTON, L. & ETIENNE, J. P. 1987. Dupuytren's contracture, alcohol consumption, and chronic liver disease. *Arch Intern Med*, 147, 1065-7.
- BADALAMENTE, M. A. & HURST, L. C. 2007. Efficacy and safety of injectable mixed collagenase subtypes in the treatment of Dupuytren's contracture. *The Journal of hand surgery*, 767-74.
- BENNETT, B. 1982. Dupuytren's contracture in manual workers. *Br J Ind Med*, 39, 98-100.
- BERGENUDD, H., LINDGARDE, F. & NILSSON, B. E. 1993. Prevalence of Dupuytren's contracture and its correlation with degenerative changes of the hands and feet and with criteria of general health. *Journal of Hand Surgery*, 18, 254-7.
- BRENNER, P., KRAUSE-BERGMANN, A. & VAN, V. H. 2001. [Dupuytren contracture in North Germany. Epidemiological study of 500 cases]. *Unfallchirurg*, 104, 303-11.
- BRENNER, P. & RAYAN, G. M. 2003. *Dupuytren's Disease: A Concept of Surgical Treatment*, Wien-New York, Springer.
- BURGE, P., HOY, G., REGAN, P. & MILNE, R. 1997. Smoking, alcohol and the risk of Dupuytren's contracture. *J Bone Joint Surg Br*, 79, 206-10.
- CREAN, S. & MAGUIRE, A. 2009. Dupuytren's Contracture: A structured Literature Review. Lexington, MA: United BioSource Corporation.
- DENKLER, K. 2010. Surgical complications associated with fasciectomy for dupuytren's disease: a 20-year review of the English literature. *Eplasty*, 10, e15.
- ENGSTRAND, C., BOREN, L. & LIEDBERG, G. M. 2009. Evaluation of Activity Limitation and Digital Extension in Dupuytren's Contracture Three Months after Fasciectomy and Hand Therapy Interventions. *Journal of Hand Therapy*, 22 (1), 21-27.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2011. Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umgesetzt werden müssen *Anhang IV, European Public Assessment Report Xiapex*, Anhang IV.
- FINSEN, V., DALEN, H. & NESHEIM, J. 2002. The prevalence of Dupuytren's disease among 2 different ethnic groups in northern Norway. *J Hand Surg Am*, 27, 115-7.
- FOUCHER, G., CORNIL, C. & LENOBLE, E. 1992. Open palm technique for Dupuytren's disease. A five-year follow-up. *Annales de Chirurgie de la Main et du Membre Supérieur*, 11, 362-6.
- GEOGHEGAN, J. M., FORBES, J., CLARK, D. I., SMITH, C. & HUBBARD, R. 2004. Dupuytren's disease risk factors. *Journal of Hand Surgery*, 29, 423-6.
- GODTFREDSSEN, N. S., LUCHT, H., PRESCOTT, E., SORENSEN, T. I. & GRONBAEK, M. 2004. A prospective study linked both alcohol and tobacco to Dupuytren's disease. *J Clin Epidemiol*, 57, 858-63.
- GUDMUNDSSON, K. G., ARNGRIMSSON, R., SIGFUSSON, N., BJORNSSON, A. & JONSSON, T. 2000. Epidemiology of Dupuytren's disease: clinical, serological, and social assessment. The Reykjavik Study. *J Clin Epidemiol*, 53, 291-6.

- JOHANSSON, A. & WELKE, J. 2011. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung zu Dossier-Nr.: 2011-B-001. *Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)*, Berlin.
- KOPP, J. & HORCH, R. E. 2003. Morbus Dupuytren - Diagnostik und Therapie (Teil 2). *CHAZ*, 4, 275-280.
- KRUGER-SAYN, M., PORZBERG, G. & PASCHMEYER, H. D. 1998. Does the open-palm technique in Dupuytren's disease lead to longer periods of treatment and work disability? A retrospective study. [German]. *Handchirurgie Mikrochirurgie Plastische Chirurgie*, 30 (4), 269-271.
- LANZETTA, M. & MORRISON, W. A. 1996. Dupuytren's disease occurring after a surgical injury to the hand. *Journal of Hand Surgery*, 21, 481-3.
- LOOS, B., PUSCHKIN, V. & HORCH, R. E. 2007. 50 years experience with Dupuytren's contracture in the Erlangen University Hospital--a retrospective analysis of 2919 operated hands from 1956 to 2006. *BMC Musculoskelet Disord*, 8, 60.
- MACKENNEY, R. P. 1983. A population study of Dupuytren's contracture. *Hand*, 15, 155-61.
- MAKELA, 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.
- PERIMED GMBH 2008. Aufklärungsbogen Operation einer Dupuytren-Kontraktur. *perimed Patientenaufklärungsbogen*. perimed Fachbuch Verlag Dr. med. Straube GmbH.
- PFIZER SPECIALTY CARE 2010. Xiapex Trainingshandbuch für die Injektion.
- PFIZER SPECIALTY CARE 2011. Deutsche Fachinformation Xiapex.
- RÜGGERBERG, J.-A. 2010. Expertise zu Leistungsfrequenz und Kosten operativer Maßnahmen bei Morbus Dupuytren. 12.
- STATISTISCHES BUNDESAMT 2009. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 12. Koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Destatis.
- THURSTON, A. 2003. Dupuytren's disease or Cooper's contracture? *ANZ Journal of Surgery*, 73, 529-535.
- TONKIN, M. A., BURKE, F. D. & VARIAN, J. P. 1984. Dupuytren's contracture: a comparative study of fasciectomy and dermofasciectomy in one hundred patients. *Journal of hand surgery (Edinburgh, Lothian)*, 9 (2), 156-162.
- TOWNLEY, W. A., BAKER, R., SHEPPARD, N. & GROBBELAAR, A. O. 2006. Dupuytren's contracture unfolded. *BMJ*, 332, 397-400.
- TUBIANA, R. 1999. Surgical Treatment. In: TUBIANA, R. (ed.) *The Hand*. Philadelphia: WB Saunders Company.
- 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.
- WIRTH, W. & SCHLUND, G. H. 2009. Aufklärungs- und Anamnesebogen zur Narkose Erwachsener und Jugendlicher. *Dokumentierte Patientenaufklärung*. Erlangen: proCompliance in Thieme Compliance GmbH.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewerten-des Arzneimittel, zweck-mäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Xiapex	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	Bei Bedarf eine Injektion in den Dupuytren'schen Strang. Falls kein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht werden konnte, können Injektion nach jeweils 4 Wochen bis zu dreimal pro Strang wiederholt werden. Xiapex ist derzeit auf bis zu 3 Injektionen pro Strang und bis zu 8 Injektionen insgesamt beschränkt..	1,99 (gewichtetes Mittel bei max. 3 behandelten Gelenken)	3,04
Partielle Faszektomie	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	Chirurgischer Eingriff zur Wiederherstellung der Fingerbeweglichkeit, ambulant oder stationär durchgeführt	1,18 (gewichtetes Mittel, an einer Hand oder beidhändig und max. 3 behandelten Gelenken)	3,65 (gewichtetes Mittel aus ambulantem (3 Tage) und stationärem Sektor (4,6 Tage)(Rüggeb erg, 2010)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die beiden Therapieverfahren Xiapex-Injektion und partielle Fasziektomie kommen ab einer therapiebedürftigen Kontraktur von $>20^\circ$ zum Einsatz.

Das Therapieziel der Wiederherstellung der Beweglichkeit des Fingers wird jedoch auf strukturell unterschiedlichen Wegen erreicht. Bei einer Xiapex-Injektion wird ein Kontrakturstrang, der jeweils ein oder mehrere Gelenke kontrahiert, behandelt. Diese Behandlung ist hochgradig individualisiert und reduziert die Interventionen und die damit verbundenen Risiken auf ein Minimum. Die sequentielle Behandlung ggf. mehrerer vorhandenen Stränge und der möglicherweise ebenfalls betroffenen, zweiten Hand erfolgt jeweils nach Maßgabe der bisherigen Zufriedenheit und Beschwerdereduktion. Sie wird nur solange fortgeführt, wie ein Leidensdruck vorhanden ist.

Bei der partielle Fasziektomie werden hingegen in einer Sitzung stets alle Kontrakturstränge einer betroffenen Hand behandelt. Hierbei besteht intraoperativ keine Möglichkeit der Abwägung, ob eine makroskopisch vorhanden Collagenbildung für den Patienten beschwerderelevant ist. Dies kann eine unnötig große Radikalität bedeuten. Die Operation der kontralateralen Hand muss einige Monate später erfolgen.

Behandlungsmodus von Xiapex:

Xiapex wird vom Arzt ambulant in einen pathologischen Bindegewebsstrang injiziert, der ein oder mehrere Gelenke betreffen kann. Dabei werden mit einer feinen Kanüle (26 od. 27 Gauge; 0,4 mm O.D.) durch die Haut ca. 2-3 mm tief 0,25 mL einer Xiapex Collagenaselösung (entsprechend 0,58 mg Collagenase) an drei benachbarten Stellen in den Strang des MP-Gelenks verabreicht (beim PIP-Gelenk vermindert sich das Injektionsvolumen auf 0,2 mL). Nach einer Einwirkungszeit von 24 Stunden wird am nächsten Tag das behandelte Gelenk, vorzugsweise unter lokaler Betäubung, vom Arzt manuell gestreckt. Dabei wird der durch Collagenaseaktivität verdaute Dupuytren-Strang zerrissen (Pfizer Specialty Care, 2010). Der Patient gewinnt sofort die passive Streckfähigkeit der durch den Strang kontrahierten Gelenke zurück. Das Anlegen einer nächtlichen Streckschiene über mehrere Wochen nach der Behandlung wird empfohlen.

Die Behandlung mit Xiapex zielt auf eine einmalige Behandlung eines beschwerderelevanten Stranges, der jeweils ein oder mehrere Fingergelenke betreffen kann. In einer Minderzahl der Fälle führt die erste Injektion nicht zum erwünschten klinischen Erfolg und weitere Injektionen können folgen (bis zu 3 mal pro Strang im Abstand von 4 Wochen). In dieser Hinsicht ähnelt die Behandlung mit Xiapex dem chirurgischen Verfahren, welche in der Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur Versagensraten (*failure rates*) zwischen 0,8 und 13,7% berichten (Crean und Maguire, 2009, Ebskov et al., 2000).

In den pivotalen klinischen Studien zur Zulassung von Xiapex wurden im Mittel 1,51 Injektionen pro Gelenk angewendet, um den Endpunkt „Klinischer Erfolg“, d.h. eine Kontraktur $<5^\circ$ zu erreichen. Eine Versorgungsstudie in 10 US-amerikanischen, klinischen Zentren bei 292 Patienten ergab, dass in einem „*Real-World-Setting*“ dieser Wert deutlich niedriger lag (Mackowiak, 2011). Bei 93% der Behandlungen wurde bereits nach der ersten

Injektion eine zufriedenstellende klinische Wirksamkeit erreicht; 6% der Patienten benötigten eine zweite Injektion und 1% eine dritte Injektion. Der Durchschnittswert der benötigten Injektionen sank damit um ca. 24% auf 1,09 Injektionen pro Gelenk. Zudem wurde eine wesentlich höhere klinische Erfolgsrate nach der ersten Injektion (gemessen als Erreichen einer Kontraktur von $<5^\circ$) beobachtet. Diese stieg von 39% in den Zulassungsstudien auf 63,3% in der Versorgungsstudie. Die Differenzen zwischen klinischen Studien und Werten aus der Beobachtung des klinischen Alltags erscheinen aus klinischer Sicht plausibel und können verstanden werden als Folge (i) der unterschiedlichen Erfolgsbegriffe und Therapiealgorithmen sowie (ii) des zwischenzeitlichen Erfahrungszuwachses der behandelnden Ärzte (Abschnitt 3.3.2.).

Unter Berücksichtigung dieser Werte (Mackowiak, 2011), auf Grundlage epidemiologischer Daten für die Häufigkeitsverteilung bei mehreren betroffenen Fingern und Händen und der Annahme von bis zu 3 betroffenen Gelenken pro Patient (Dias et al., 2011) wurde für Xiapex eine mittlere Anzahl von 1,99 Behandlungen pro Jahr und Patient errechnet (Ezernieks, 2011a), dabei waren für eine Behandlung im Schnitt 3,04 Arztbesuche erforderlich (Mackowiak, 2011).

Behandlungsmodus der partiellen Fasziektomie:

Die partielle Fasziektomie wird als handchirurgische Maßnahme je nach Schweregrad und Begleiterkrankungen ambulant oder stationär durchgeführt. Abhängig von der Schwere der Erkrankung, der individuellen Situation des betroffenen Gelenks und der Tradition des jeweiligen klinischen Zentrums variieren die einzelnen Operationsmethoden nach Schnitttechnik, Nähetechnik und Umfang des entfernten Gewebes. Unter einer lokalen Hand-, einer regionalen Armplexusanästhesie oder einer Allgemeinanästhesie wird die Haut über dem betroffenen Gelenk geöffnet und anschließend das fibromatöse Gewebe der Palmarfaszien entfernt. Danach wird die Wunde vernäht (oder zur sekundären Heilung offen belassen) und die Hand mit einem Verband versorgt. Je nach Größe des Eingriffs ist eine mehr oder weniger intensive Nachsorge erforderlich. Diese kann tägliche, eigentätige und krankengymnastische Bewegungsübungen sowie Eiswendungen, Schienenbehandlung, Ergotherapie, Lymphdrainage, einen Kompressionsfingerling oder einen Kompressionshandschuh beinhalten (Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie, 2011). Der tatsächliche Operationserfolg und die Zufriedenheit des Patienten lassen sich postoperativ erst nach Abschluss der Heilungsphase feststellen. Möglicherweise werden Nachkorrekturen erforderlich. Für Patienten mit bis zu 3 betroffenen Gelenken wurde eine mittlere Anzahl von 1,18 Operationen pro Jahr berechnet (Ezernieks, 2011b). Bei ambulanten Behandlungen wird eine Behandlungsdauer von 3 Tagen (1 Tag für die eigentliche Operation, 2 Tage ärztliche Nachbehandlung) angenommen, bei stationären Behandlungen wurde von einer Behandlungsdauer von 4,6 Tagen (3,6 Tage mittlere Behandlungsdauer stationär (Ezernieks, 2011a) zuzüglich eines weiteren Tages zur ärztlichen Nachbehandlung) ausgegangen. Ein gewichtetes Mittel entsprechend der Häufigkeit der beiden Versorgungssektoren ergibt eine mittlere Behandlungsdauer von 3,65 Tagen. Etwaige weitere physiotherapeutische Nachbehandlungen wurden nicht erfasst und sind entsprechend hier nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Xiapex	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	6,05 ¹
Partielle Fasziektomie	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	4,31 ²

1, Die Behandlungstage pro Patient und Jahr ergeben sich aus 1,99 Injektionen (s. Behandlungsmodus Xiapex) und im Mittel 3,04 Arztbesuchen pro Injektion (Injektion, Streckbehandlung und Nachuntersuchung)(Mackowiak, 2011).

2, Die Behandlungstage pro Patient und Jahr ergeben sich aus 1,18 benötigten Operationen (s. Behandlungsmodus partielle Fasziektomie) und im gewichteten Mittel 3,65 Behandlungstagen.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient
Xiapex	1,99 Durchstechflaschen/Patient (gewichtetes Mittel, 1,09 Injektionen/Gelenk, max. 3 Gelenke werden behandelt)
Partielle Fasziektomie	1,18 Operationen

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Verbrauch Xiapex:

Da die Behandlung mit Xiapex in der Regel einmalig pro betroffenem Gelenk durch direkte Injektion einer 0,58 mg Xiapex enthaltenden Lösung in den Kontrakturstrang erfolgt (siehe Abschnitt 3.3.1), ist die Angabe einer *defined daily dose* nicht sinnvoll. Pro Injektion wird eine Durchstechflasche (Vial) von Xiapex verbraucht.

Da nicht in allen Fällen das klinische Ziel mit einer einmaligen Injektion erreicht wird und wiederholte Anwendungen möglich sind, ist der Durchschnittsverbrauch pro Gelenk bis zum Erreichen des klinischen Erfolgs >1. In den pivotalen klinischen Studien zur Zulassung von Xiapex wurden durchschnittlich 1,51 Injektionen pro Gelenk zum Erreichen des klinischen Erfolgs benötigt. Dies entspricht einem Durchschnittsverbrauch von 1,51 Durchstechflaschen.

In einem Modell zur Behandlungshäufigkeit wurde auf Grundlage epidemiologischer Daten für die Häufigkeitsverteilung bei mehreren betroffenen Fingern und Händen und der Annahme von bis zu 3 betroffenen Gelenken pro Patient (Dias et al., 2011) für Xiapex eine mittlere Anzahl von 1,99 Behandlungen pro Jahr und Patient errechnet (Ezernieks, 2011b).

Eine Versorgungsstudie mit 292 Patienten in 10 klinischen Zentren (Mackowiak, 2011) ergab im klinischen Versorgungsalltag allerdings um ca. 24% niedrigere Verbrauchswerte von 1,09 Durchstechflaschen pro Gelenk. In derselben Studie wurde eine erhöhte klinische Erfolgsrate der Reduktion der Kontraktur auf <5° (63,3% gegenüber 39% in den Zulassungsstudien) berichtet. Diesen Differenzen liegen hauptsächlich zwei Effekte zugrunde: (i) unterschiedliche Definitionen der klinischen Wirksamkeit und unterschiedliche Therapiealgorithmen und (ii) Erfahrungszuwachs der behandelnden Ärzte. Ein weiterer Grund war möglicherweise die Durchführung der Streckung unter lokaler Betäubung. Dies erlaubt dem Arzt eine energischere Streckung.

(i) Erfolgsdefinition und Behandlungsalgorithmus

Die Zulassungsstudien arbeiteten mit dem formalen Erfolgsbegriff einer absoluten Kontrakturreduktion der jeweiligen Fingergelenke auf $<5^\circ$. Eine solche Festlegung ist im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie notwendig zur Erbringung des Nutzenbeweises. Dieser Erfolgsbegriff ist jedoch nicht geeignet, die klinische Behandlungsrealität im Sinne der letztlich durch den Patienten in Anspruch genommenen Behandlungsleistung abzubilden. Diese Inanspruchnahme erfolgt nicht bis zum Erreichen eines vorher definierten Erfolgswertes, sondern bis zur individuell ausreichenden Beschwerdelinderung. Um diese Nachfrage und den resultierenden Xiapex-Verbrauch im klinischen Alltag zu erfassen, wurde eine retrospektive Versorgungsstudie durchgeführt

Beschwerdebestimmend bei der Dupuytren'schen Kontraktur ist die Anzahl befallener Finger und die Gesamt-Kontraktur über alle MP-, PIP- und DIP-Gelenke. Sie bestimmt den Grad der Funktionseinschränkung einer Hand. Wie stark einzelne Fingergelenke beteiligt sind, variiert in Abhängigkeit vom anatomischen Verlauf eines Dupuytren'schen Stranges. Die relative Beteiligung der unterschiedlichen Gelenke ist für den Patienten letztlich ohne Belang. Diesem Umstand trägt die Versorgungsstudie Rechnung. Ihre Erfolgsdefinition ergibt sich retrospektiv nach dem Eintreten von Zufriedenheit beim Patienten. Im Durchschnitt war dies bei einer relativen Verbesserung der Kontraktur um 75% der Fall. Diese operationalisierte Definition spiegelt die klinische Praxis wider. Es erscheint plausibel, dass hierdurch im Vergleich zu den Zulassungsstudien früher ein zufriedenstellender Erfolg eintritt und die Behandlung abgeschlossen wird.

Weitere Ursache der protokollabhängigen Dosiserhöhung in den Zulassungsstudien ist deren spezifischer Therapiealgorithmus. Dieser weicht vom klinischen Behandlungsalltag notwendigerweise ab: In den Zulassungsstudien wurden vor Behandlung die als betroffen klassifizierten Gelenke priorisiert und ein primär, ein sekundär und ein tertiär zu behandelndes Gelenk festgelegt. Nach Randomisierung erhielt jeder Patient entweder eine Placebo- oder eine Xiapex-Injektion. Maximal erhielt jeder Patient 3 Injektionen. Die Behandlung eines sekundären Gelenks wurde erst nach erfolgreich abgeschlossener Behandlung (absolute Kontrakturreduktion auf $<5^\circ$) eines primären begonnen; die eines tertiären erst nach Erfolg am sekundären. In Folge dieses Vorgehens war die Zahl der behandelten Gelenke je Patient in den Zulassungsstudien abhängig vom vorherigen Erfolgseintritt am zuvor behandelten Gelenk. Es wurden also Injektionen verabreicht unabhängig davon, ob ein Gelenk subjektiv noch Beschwerden bereitet oder ein anderes Gelenk im späteren Behandlungsverlauf gar besseres Therapieansprechen erwarten ließe. Dieses Vorgehen ist im Rahmen einer kontrollierten (Zulassungs-)Studie erforderlich zur Sicherstellung der Vergleichbarkeit der Behandlungsfälle. Im klinischen Behandlungsalltag wird jedoch ein anderes therapeutisches Prinzip verfolgt: Behandelt wird dort nicht bis zum Erreichen eines vorher festgelegten Messwerts sondern bis zum Erreichen einer subjektiven Beschwerdefreiheit. Diese Beschwerdefreiheit tritt häufig bereits vor Erreichen einer absoluten Kontrakturreduktion ($0-5^\circ$) ein.

(ii) Lernkurve und Tendenz zum sinkenden Dosisaufwand

Mit fortschreitender Anwendungszeit ist nach ärztlicher Erfahrung ein sinkender Xiapex-Dosisaufwand zu erwarten. Eine Lernkurve wird sowohl von der Peer-Group als auch vom individuellen Anwender durchlaufen. Beide Effekte kommen bei der zeitlich später durchgeführten Versorgungsstudie zum Tragen.

Auf Ebene der Peer-Group besteht mit Einführung eines neuen Verfahrens in der Regel die Tendenz zur Übertherapie. Im Falle von Dupuytren'scher Kontrakturen kann diese im Bereich objektiv geringfügiger Restkontrakturen vermutet werden. Diesen Schluss legt die Erfolgsgrenze von 75% relativer Kontrakturverbesserung nahe. Nach enzymatischer Lyse eines Stranges ist aus anatomischen Gründen nicht unmittelbar mit einer vollständigen Streckfähigkeit zu rechnen, da überschüssiges Bindegewebe zwar durchtrennt wird, aber nicht komplett entfernt sind. Es wird dort mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer sterischen Behinderung der Gelenkstreckung führen. Dieser Umstand kann zu einer wiederholten Collagenase-Injektion verleiten, durch die ein limitierter *Debulking*-Effekt eintritt. Es zeigte sich jedoch, dass nach örtlich begrenzter enzymatischer Durchtrennung eine Stranginvolution ausgelöst wird, die einem *Debulking* im Ergebnis gleichkommt. Dieser Effekt konnte erst einige Zeit nach Einführung von Xiapex beobachtet und berücksichtigt werden.

Beim individuellen Anwender ist nach allgemeiner Erfahrung zudem eine Verfeinerung der Applikationstechnik anzunehmen. Bei Y-förmigen Strängen (ausgehend vom *Ligamentum natatorium*) kann mit guter Durchführung beispielsweise eine Befreiung zweier Fingerstrahlen mit einer Injektion erreicht werden. Auch die Rate von Fehlplatzierungen der Kanüle und daraus resultierender Unwirksamkeit der Injektion dürfte mit steigender Erfahrung des behandelnden Arztes sinken.

„Verbrauch“ partielle Fasziektomie:

Bei chirurgischer Behandlung wird im Mittel von 1,18 Operationen pro Jahr ausgegangen (siehe Abschnitt 3.3.1) und (Ezernieks, 2011b).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Xiapex	1143,63 €/ Packung mit einer Durchstechflasche (0,9 mg Xiapex, lyophilisiert) und Lösungsmittel zur Herstellung der Injektionslösung	1000,79 €
Partielle Fasziektomie	1418,51 € (gewichtetes Mittel der Kosten für Operationen im ambulanten (59,4% aller Eingriffe ¹) und im stationären Sektor (40,6% aller Eingriffe ¹))	N.Z.
	I32C (Relativgewicht 1,48; Mittlere Verweildauer: 7,9 Tage): 4344,95 €	N.Z.
	I32D (Relativgewicht 1,005; Mittlere Verweildauer: 4,2 Tage): 2950,46 €	N.Z.
	I32F (Relativgewicht 0,773; Mittlere Verweildauer: 3,5 Tage): 2269,36 €	N.Z.
Die Kalkulationsgrundlage für die Abrechnung der ambulanten Eingriffe ist der EBM (einheitlicher Bewertungsmaßstab für Vertragsärztliche und belegärztliche Leistungen 2010). Die Kalkulation der Abrechnungsziffern und die Abrechnungsfrequenzen für das Jahr 2009 sind in einer Expertise ¹ ausführlich dargestellt.		
Der mittlere Kostenaufwand für die partielle Fasziektomie beträgt im ambulanten Sektor 788,70 €¹		
Die Kalkulationsgrundlage im stationären Sektor ist das Fallpauschalen System DRG (diagnosis related groups). In der Regel sollte für die operative Behandlung des M. Dupuytren die DRG I32 mit den Gruppen C,D und F, exemplarisch wie folgt aufgelistet, verwendet werden (Bundes-Basisfallwert 2010 = 2935,78 EUR).		
Der mittlere Kostenaufwand für die partielle Fasziektomie beträgt im stationären Sektor 2339,97 €² .		

N.Z. = nicht zutreffend, ¹ Expertise zu Leistungsfrequenzen und Kosten operativer Maßnahmen bei Morbus Dupuytren (Rüggeberg, 2010), ² Benchmarking-Datenbanken mit „Echtfile“-Daten der Abrechnungen von 1899 Fällen, die aufgrund eines M. Dupuytren in 171 deutschen Krankenhäusern behandelt wurden (Ezernieks, 2011a)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für eine Packung mit einer Durchstechflasche Xiapex (0,9 mg, entsprechend einer Anwendungsdosis) betragen als Apothekenabgabepreis 1143,63 € und nach Abzug gesetzlicher Rabatte **1000,79 €** (= 1143,62 € abzüglich 140,78 € (16% des Großhandelsabgabepreises), abzüglich 2,05 € Apothekenabschlag).

Fasziektomien werden über verschiedene Abrechnungsverfahren und Abrechnungsziffern abgerechnet. Zur Bestimmung eines Vergleichswertes wurde ein gewichtetes Mittel aus 20.700 (= 59,4%) ambulanten und 14.540 (= 40,6%) stationären Prozeduren ermittelt. Diese jeweiligen Anteile ergaben sich aus der Analyse der Abrechnungsfrequenzen von klinischen Hauptabteilungen bzw. des ambulanten und belegärztlichen Bereichs (Rüggeberg, 2010).

Dabei wurden im Jahr 2009 für die ambulante bzw. belegärztlich-ambulante Versorgung ein mittlerer Kostenaufwand von **788,70 €** pro Eingriff (Rüggeberg, 2010) aus den Abrechnungsfrequenzen und der Kalkulation der EBM-Abrechnungsziffern bestimmt.

Der mittlere Kostenaufwand für die stationäre chirurgische Versorgung wurde aus Benchmarking-Datenbanken mit „Echtfile“-Daten der Abrechnungen von 1899 Fällen aus 171 deutschen Krankenhäusern unter dem ICD Diagnosecode M72.0 und den FLEXBM_DRG Abrechnungs_codes I27D, I32A, I32D, I32f, I32G und I175B als gewichtetes Mittel entsprechend ihres jeweiligen prozentualen Anteils dargestellt. Daraus ergaben sich 2339,97 € pro stationärem Eingriff im Jahr 2009. Diese Abrechnungen erfassen alle mit dem jeweiligen Eingriff verbundenen Kosten (Ezernieks, 2011a).

Das entsprechend der Größe des jeweiligen Versorgungssektors gewichtete Mittel aller sowohl stationär, als auch ambulant durchgeführten operativen Eingriffe betrug demnach **1418,51 €**.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige

Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Xiapex	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	Fachärztliche Behandlung im ambulanten Sektor (Handchirurg): Grund- und Zusatzpauschale.	1	1,33 ¹
Xiapex	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	Empfehlung: Fingergelenkstütze Splint oder Capener-Schiene.	1	1,99 ²
Partielle Fasziektomie (Im stationären Sektor durchgeführte Prozedur)	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	Fachärztliche Behandlung im ambulanten Sektor (Handchirurg): Grund- und Zusatzpauschale. Annahme: Bei Operationen im stationären Sektor, erfolgt Nachbehandlung beim Facharzt im ambulanten Sektor.	1	1,18 (Berechnung siehe Tabelle 3-7)
Partielle Fasziektomie	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	Fingergelenkstütze Splint oder Capener-Schiene	1	Nach Anzahl der behandelten Finger
Partielle Fasziektomie	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	Bewegungstherapie	1	1,18 (Berechnung siehe Tabelle 3-7)
Partielle Fasziektomie	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	Krankengeld	1	1,18 (Berechnung siehe Tabelle 3-7)

1, Annahme: ein Drittel der Patienten beginnen zum 3 Quartalsmonat mit der Xiapex-Behandlung und erhalten die weitere Xiapex Injektion / Behandlung im folgenden Quartal

2, Nach Anzahl der behandelten Finger (im Mittel 1,99 Injektionen bzw. behandelte Finger, siehe Tabelle 3-9)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für die Kostenbetrachtung der Behandlung mit Xiapex muss neben den Kosten für das Arzneimittel auch die Kosten für die fachärztliche Behandlung und die Kosten für die empfohlene Fingerstütze bzw. Schiene einbezogen werden. Die Dauer einer Xiapex-Behandlung erstreckt sich bei einer mittleren Anzahl von 1,99 Injektionen (Mackowiak, 2011) über ca. 30 Tage. Bei einer zufälligen zeitlichen Verteilung des Behandlungsbeginns ergibt sich, dass ein Drittel der Patienten im 3 Quartalsmonat mit der Xiapex-Behandlung beginnt und somit sich die weitere Behandlung ins folgende Quartal erstreckt. Daraus resultieren Kosten in dieser Gruppe für eine weitere fachärztliche Behandlung. Im Mittel erhöhen sich so die Kosten für die fachärztliche Behandlung für alle Patienten um ein Drittel (1,33).

Die partielle Fasziektomie erfordert neben der eigentlichen Operation als Nachbehandlung eine Bewegungstherapie. Dazu kommt noch bei einem Teil der Patienten, bei welchen die Zeit der Arbeitsunfähigkeit 6 Wochen übersteigt, als GKV-Leistung die Zahlung von Krankengeld. Als mittlere Anzahl der Behandlungen durch partielle Fasziektomie wurde 1,18/Jahr geschätzt (siehe Tabelle 3-7).

Stationär mit einer partiellen Fasziektomie versorgte Patienten werden ambulant nachbetreut (Untersuchung, Ziehen der Fäden, Erfolgskontrolle...). Dafür wurden die Grundpauschalen für die Erstattungsziffern EBM 07211 (bis 59 Jahre) oder 07212 (ab 60 Jahre) im Verhältnis 1:1 zugrunde gelegt. Weiterhin wurde eine Zusatzpauschale EBM 07330 berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Xiapex:	
Fachärztliche Behandlung im ambulanten Sektor (Handchirurg) gemäß EBM Ziffern 07211 oder 07212 und EBM Ziffer 07330	45,12 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Fingergelenkstütze	16,88 €
Partielle Fasziektomie:	
Bewegungstherapie	54,07 €
Krankengeld (in 10% der Fälle)	261,36 €
Fachärztliche Behandlung im ambulanten Sektor (Handchirurg), Nachbetreuung der 40,6% im Krankenhaus behandelte Patienten laut EBM Ziffern 07211 oder 07212 und EBM Ziffer 07330.	45,12 €
Fingergelenkstütze (Splint oder Capener-Schiene)	16,88 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Berechnung der fachärztlichen Behandlungskosten (Handchirurgie) der Xiapex-Therapie wurden die Grundpauschalen für die Erstattungsziffern EBM 07211 (bis 59 Jahre) und 07212 (ab 60 Jahre) im Verhältnis 1:1 zugrunde gelegt. Weiterhin wurde eine Zusatzpauschale EBM 07330 berücksichtigt.

Die Kosten für die Stützung des FingerGelenks wurden aus einer Mischkalkulation aus Splint (12 €) oder einer Capener-Schiene (PZN 7194450; 56,50 €) im Verhältnis 3:1 bestimmt. Dabei wurden Patientenzuzahlungen von 5 bzw. 10 € berücksichtigt.

Die Bewegungstherapie nach chirurgischem Eingriff wurde als eine Übungsbehandlung-Einzelbehandlung mit einer Regelbehandlungszeit von 10-20 Minuten nach Position X0301 veranschlagt. Dabei wurden 12 Behandlungen über 4 Wochen angenommen. Berücksichtigt wurden eine Patientenzuzahlung von 10 € zuzüglich 10% der Verordnungssumme.

Der Schätzung des zu zahlenden Krankengeldes wurde die Annahme zugrunde gelegt, dass 10% der Patienten nach Operation im Durchschnitt 6 Wochen Krankengeld beziehen (d.h. insgesamt 12 Wochen arbeitsunfähig sind). Bei einem jährlichen Durchschnittsbruttoentgelt von 32.003 € resultiert in diesem Fall daraus für 42 Tage ein Krankengeldanspruch von 2613,58 € (Ezernieks, 2011b).

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (Anzahl Patienten mit therapeutisch

bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Xiapex	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	Fachärztliche Behandlung im ambulanten Sektor (Handchirurg): Grund- und Zusatzpauschale.	60,01 € ¹	1.149.372 €
Xiapex	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	Fingergelenkstütze (Splint oder Capener-Schiene)	33,59 €	643.349 €
Partielle Fasziektomie	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	Für stationär behandelte Fälle (40,6% aller Prozeduren) erfolgt fachärztliche Nachbehandlung im ambulanten Sektor (Handchirurg) bei Grund- und Zusatzpauschale.	21,62 €	414.088 €
Partielle Fasziektomie	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	Fingergelenkstütze	19,92 €	381.528 €
Partielle Fasziektomie	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	Bewegungstherapie	63,80 €	1.221.961 €
Partielle Fasziektomie	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	Krankengeld	308,40 €	5.906.785 €

1, Annahme: ein Drittel der Patienten beginnen zum 3 Quartalsmonat mit der Xiapex-Behandlung und erhalten die weitere Xiapex-Injektion / Behandlung im folgenden Quartal.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Xiapex	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbarem Strang	2085,17 €	39.937.261 €
Partielle Fasziektomie	Erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbaren Strang	2087,58 €	39.983.420 €

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aktuelle Zahlen zur Anzahl der in Deutschland insgesamt diagnostizierten Fällen mit einer Dupuytren'schen Kontraktur liegen nicht vor. Im Jahr 2009 wurden ca. 35.800 chirurgische Eingriffe zur Behandlung von Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur beobachtet. Die durchgeführten Operationen teilten sich in ca 41% stationäre und 59% ambulante Eingriffe

(Rüggeberg, 2010) auf. Für die Behandlung mit Xiapex kommen 53,5% der zu operierenden Patienten in Frage, welche die Indikation "tastbarer Strang" aufweisen (AMS GmbH, 2011). Im Jahr des Markteintrittes wird geschätzt, dass 10% dieser Patienten mit Xiapex behandelt werden. Bis 2015 kann der Versorgungsanteil auf 50% steigen. Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass ein Patient den Einsatz einer mikrobiellen Collagenase immer einem chirurgischen Eingriff vorziehen wird.

Die einzige Kontraindikation für Xiapex besteht bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Collagenase oder anderen in Xiapex enthaltenen Inhaltsstoffen (Pfizer Specialty Care, 2011). In den klinischen Studien war Xiapex im Allgemeinen gut verträglich. Fälle schwerer systemischer Überempfindlichkeit oder anaphylaktische Reaktionen traten im klinischen Entwicklungsprogramm von Xiapex nicht auf (European Medicines Agency, 2011). Eine Verminderung der Versorgungsanteile lässt sich deshalb aufgrund dieser Kontraindikation nicht erwarten.

In den pivotalen Studien zur Zulassung von Xiapex (AUX-CC-857 und AUX-CC-859) betrug das gewichtete Mittel der Therapieabbrüche (keine weiteren Injektionen nach erfolglosem Versuch) in den mit Xiapex behandelten Studienarmen 6,45%. Unter Berücksichtigung von protokollrelevanten Abbruchgründen (i.e. "lost-to-follow-up") hat sich dieser Anteil auf 3,89% reduziert. Es erscheint sinnvoll im klinischen Versorgungsalltag eine ähnliche Abbruchquote zu erwarten.

Therapieabbrüche in der chirurgischen Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur sind in der medizinischen Fachliteratur nicht berichtet. Dies gilt sowohl für den stationären wie auch für den ambulanten Bereich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da Xiapex direkt vom Arzt am Patienten angewandt wird und in der Regel von diesem sehr gut vertragen wird (Pfizer Specialty Care, 2011), ist die Abbruchquote gering und betrug in den Zulassungsstudien unter Ausschluss protokollrelevanter Ausschlussgründe weniger als 4%. Als Kontraindikation besteht eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Collagenase oder andere in Xiapex enthaltene Inhaltsstoffe. Diese Kontraindikation ist äußerst selten und in den klinischen Studien wurden keine schweren Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Aus diesem Grund werden keine signifikanten Veränderungen der Jahrestherapiekosten durch mögliche Therapieabbrüche oder Kontraindikation erwartet.

Die Jahrestherapiekosten eines Patienten mit Xiapex-Behandlung sind den Jahrestherapiekosten eines Patienten mit Behandlung durch partielle Fasziektomie vergleichbar (siehe Tabelle 3-14). Deshalb werden sich mit Markteinführung von Xiapex an den Kosten für die Gesamtpopulation der behandelten Dupuytren-Patienten keine wesentlichen Änderungen ergeben.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zur Anzahl der Behandlungen pro Patient und Jahr basieren auf epidemiologischen Zahlen zur relativen Häufigkeit der Anzahl von Patienten mit mehreren betroffenen Fingern bzw. beiden Händen aus der Stichprobenanalyse von Patientenakten (Dias et al., 2011), den pivotalen Zulassungsstudien (Ezernieks, 2011b) und den tatsächlich ermittelten Verbrauchsmengen, welche in einer klinischen Versorgungsstudie (Mackowiak, 2011) ermittelt wurden. Diese Quellen wurden aus dem laufenden Xiapex-Entwicklungsprogramm von Pfizer und dem Lizenzinhaber für die USA Auxilium Pharmaceuticals Inc. zur Verfügung gestellt.

Der Apothekenabgabepreis und der Preis nach Abzug von Rabatten entspricht bzw. berechnet sich aus dem in der Lauer-Taxe-Datenbank eingetragenen Preis (Lauer-Taxe, 2011).

Gewichtete durchschnittliche Kosten für partielle Fasziektomie wurden errechnet auf Grundlage von Analysen aus Krankenkassenabrechnungen für den ambulanten und belegärztlichen Bereich (Rüggeberg, 2010) und „Echtfile“-Daten aus Benchmarking-Datenbanken von 171 deutschen Krankenhäusern (Ezernieks, 2011a). Das anteilmäßige Verhältnis wurde bestimmt nach (Rüggeberg, 2010).

Kosten für einen Splint beruhen auf einer Schätzung von ca. 12 € und die Berechnungen der Kosten für die Capener-Schiene wurde über die entsprechende Pharmazentralnummer (PZN 7194450) ermittelt.

Die fachärztlichen Behandlungskosten wurden über die entsprechenden EBM-Sätze ermittelt. Kosten für die physiotherapeutische Behandlung zur Nachsorge von chirurgischen Eingriffen basieren auf der Vergütungsvereinbarung zwischen den Berufsverbänden der Therapeuten und einer Reihe von Ersatzkassen (Anlage 2e zum Rahmenvertrag über die Leistungserbringung von individuellen Maßnahmen der Gesundheitsförderung, Kompaktkuren bzw. kurortspezifischen Heilmitteln im Rahmen von genehmigten ambulanten Vorsorgeleistungen nach § 23 Abs. 2 SGB V) (Bundes- und Landesverbände der selbständiger Physiotherapeuten / Krankengymnasten und Verband der Ersatzkassen (vdek) e. V., 2009).

Angaben zu Therapieabbruchquoten wurden den klinischen Studien entnommen. Kontraindikation und ihre Häufigkeiten beruhen auf der Fachinformation für Xiapex bzw. dem EPAR für Xiapex.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- AMS GMBH 2011. Delphi-Befragung zu wichtigen epidemiologischen Eckdaten der Dupuytren'schen Kontraktur in Deutschland. *Advanced Medical Services Publications*.
- BUNDES- UND LANDESVERBÄNDE DER SELBSTÄNDIGER PHYSIOTHERAPEUTEN / KRANKENGYMNASTEN & VERBAND DER ERSATZKASSEN (VDEK) E. V. 2009. Vergütungsvereinbarung gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung physiotherapeutischer Leistungen, Massagen und medizinischer Bäder.
- CREAN, S. & MAGUIRE, A. 2009. Dupuytren's Contracture: A structured Literature Review. Lexington, MA: United BioSource Corporation.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HANDCHIRURGIE. 2011. Leitlinie Dupuytren'sche Kontraktur. Available: <http://www.dg-h.de/LeitlinienDupuytren.aspx> [Accessed 27. April].
- 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.
- EBSKOV, L. B., BOECKSTYNS, M. E., SORENSEN, A. & SOE-NIELSEN, N. 2000. Results after surgery for severe Dupuytren's contracture: Does a dynamic extension splint influence outcome? *Scand J Plast Reconstr Hand Surgery*, 34, 155-160.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2011. Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umgesetzt werden müssen *Anhang IV, European Public Assessment Report Xiapex*, Anhang IV.
- EZERNIEKS, J. 2011a. Benchmarking Daten_Dr Wilke GmbH_M72_0_Auswertung_Erloese_12_2010.xlsx.
- EZERNIEKS, J. 2011b. Berechnungen Verbrauch Xiapex Fasziektomie_Final.xls.
- LAUER-TAXE. 2011. Datenbankeintrag Xiapex Lauer-Taxe. Available: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/taxe.aspx> [Accessed 02.10.2011].
- MACKOWIAK, J. I. 2011. Xiapex Clinical Practice and Outcomes (CPO) Project. *Center for Outcomes Research, Nashville TN*.
- PFIZER SPECIALTY CARE 2010. Xiapex Trainingshandbuch für die Injektion.
- PFIZER SPECIALTY CARE 2011. Deutsche Fachinformation Xiapex.
- RÜGGERBERG, J.-A. 2010. Expertise zu Leistungsfrequenz und Kosten operativer Maßnahmen bei Morbus Dupuytren. 12.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Qualitätsgesicherte Anwendung von Xiapex (Pfizer Specialty Care, 2011)

Anwendungsgebiet

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

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Xiapex muss von einem in der richtigen Anwendung des Arzneimittels entsprechend geschulten Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Morbus Dupuytren angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Xiapex ist 0,58 mg pro Injektion in einen tastbaren Dupuytren'schen Strang. Das in den Dupuytren'schen Strang zu injizierende Volumen ist von der Art des behandelten Gelenks abhängig (Tabelle 3-15).

Ungefähr 24 Stunden nach der Injektion sollte, soweit erforderlich, eine Fingerstreckung durchgeführt werden, um so die Lösung des Stranges zu unterstützen. Falls kein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht werden konnte, können Injektion und Fingerstreckung nach etwa 4 Wochen nochmals wiederholt werden. Injektion und Fingerstreckung können insgesamt bis zu dreimal pro Strang in etwa 4-wöchigen Intervallen wiederholt werden. Es darf jeweils nur ein einzelner Strang behandelt werden. Falls die Erkrankung zu mehrfachen Kontrakturen geführt hat, muss die Behandlung jedes einzelnen Stranges nacheinander nach Festlegung des Arztes erfolgen. Die Erfahrung aus klinischen Studien mit Xiapex ist derzeit auf bis zu 3 Injektionen pro Strang und bis zu 8 Injektionen insgesamt beschränkt.

Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt am nächsten Tag zur Untersuchung der behandelten Hand und für eine Fingerstreckung zur Lösung des Stranges aufzusuchen.

Spezielle Patientenpopulationen

- Ältere Patienten

Da keine quantifizierbare systemische Exposition mit Xiapex erfolgt, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wurden insgesamt keine Unterschiede hinsichtlich Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet.

- Eingeschränkte Leberfunktion

Da keine quantifizierbare systemische Exposition mit Xiapex erfolgt, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

- Eingeschränkte Nierenfunktion

Da keine quantifizierbare systemische Exposition mit Xiapex erfolgt, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

- Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von Xiapex bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-18 Jahren zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur.

Art der Anwendung.

Zur intraläsionalen Anwendung.

Nur zur einmaligen Anwendung.

Volumen für die Rekonstitution

Xiapex darf vor der Anwendung nur mit dem beigestellten Lösungsmittel und nur auf das entsprechende Volumen rekonstituiert werden:

- Für Metakarpophalangeal (MP)-Gelenke sind 0,39 ml Lösungsmittel zu verwenden.
- Für proximale Interphalangeal (PIP)-Gelenke sind 0,31 ml Lösungsmittel zu verwenden (Tabelle 3-15).

Volumen zur Injektion

- Für Stränge, die die MP-Gelenke betreffen, ist jede Dosis in einem Injektionsvolumen von 0,25 ml anzuwenden.
- Für Stränge, die die PIP-Gelenke betreffen, ist jede Dosis in einem Injektionsvolumen von 0,20 ml anzuwenden.

Tabelle 3-15: Für die Rekonstitution und Anwendung benötigte Volumina

Zu behandelndes Gelenk	Für Rekonstitution benötigtes Lösungsmittel	Injektionsvolumen für eine Dosis von 0,58 mg Xiapex†
MP-Gelenke	0.39 ml	0.25 ml
PIP-Gelenke	0,31 ml	0.20 ml

†Es ist zu beachten, dass das Injektionsvolumen für die Anwendung einer Dosis von 0,58 mg geringer ist als das Gesamtvolumen des für die Zubereitung verwendeten Lösungsmittels.

Die Patienten sollen angewiesen werden:

- die Finger der Hand, in die die Injektion erfolgt, bis nach der Durchführung der Fingerstreckung nicht zu beugen oder zu strecken, um so die Extravasation von Xiapex aus dem Strang zu reduzieren.
- keinesfalls zu versuchen, den behandelten Strang selbst durch Eigenmanipulation zu lösen.
- die injizierte Hand bis zum Tag nach der Fingerstreckung nach Möglichkeit erhöht zu lagern.

Mit Markteinführung steht Ärzten ein Schulungsprogramm zur Verfügung, welches eine sichere Positionierung der Injektion sicherstellen soll. Weiterhin soll die Möglichkeit von injektionsbedingten unerwünschten Ereignissen auf ein Minimum reduziert werden, und über die erwarteten und potenziellen Risiken in Verbindung mit der Behandlung informiert werden (Pfizer Specialty Care, 2010b).

Das Schulungsprogramm für Ärzte umfasst die folgenden wichtigen Komponenten:

- Injektionstechnik und Dosisintervall.
- die zu verwendenden Volumina für die Rekonstitution und die Injektion unter Berücksichtigung der Unterschiede für MP- bzw. PIP-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.
- Information über das potenzielle Risiko einer Kreuzreaktivität für Matrix-Metalloproteinasen (MMP) 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 den Patienten zu informieren, wann eine ärztliche Beratung einzuholen ist.
- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Gebrauchsinformation.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allergische Reaktionen

In der Doppelblindphase der drei Phase-III-Studien mit Plazebokontrolle hatten 17 % der mit Xiapex behandelten Patienten leichte allergische Reaktionen (z.B. Pruritus). Obwohl in den Studien mit Xiapex keine schweren allergischen Reaktionen beobachtet wurden (z.B. solche in Verbindung mit Atemproblemen, Hypotonie oder Funktionsstörungen von Endorganen) müssen Ärzte darauf vorbereitet sein, etwaige schwere lokale oder systemische allergische Reaktionen, einschließlich einer möglichen Anaphylaxie, im Anschluss an die Injektion zu behandeln. Es liegen aus den klinischen Daten zwar keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende allergische Reaktionen bei wiederholter Anwendung vor, die Möglichkeit solcher Reaktionen nach wiederholter Anwendung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Sehnenruptur oder andere schwerwiegende Schäden/Verletzungen an der behandelten Extremität

Xiapex darf nur in einen Dupuytren'schen Strang injiziert werden. Da Xiapex Collagen auflöst, muss eine Injektion in Sehnen, Nerven, Blutgefäße und andere collagenhaltige Strukturen der Hand vermieden werden. Eine Injektion von Xiapex in collagenhaltige Strukturen kann zu Schäden an denselben führen und möglicherweise zu dauerhaften Schäden wie Sehnenruptur oder Schäden an Bändern führen. Bei einer Injektion in einen Strang, der ein PIP-Gelenk des kleinen Fingers betrifft, darf die Einstichtiefe der Nadel nicht mehr als 2 bis 3 mm betragen und der Einstich darf nicht mehr als 4 mm distal der palmaren Fingerfurche erfolgen. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt sofort zu kontaktieren, falls Probleme beim Beugen des Fingers nach Rückgang der Schwellung auftreten sollten (Symptome einer Sehnenruptur).

Bei Patienten mit Dupuytren'schen Kontrakturen, die an der Haut haften, besteht aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Xiapex und der Fingerstreckung unter Umständen ein höheres Risiko für Hautläsionen an der Haut, die über dem behandelten Strang liegt.

Anwendung bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen

Bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen oder Patienten, die Antikoagulanzen einnehmen, muss Xiapex mit Vorsicht angewendet werden. In den drei doppelblinden,

plazebokontrollierten Phase-III-Studien beschrieben 73 % der mit Xiapex behandelten Patienten eine Ekchymose oder eine Kontusion und 38 % beschrieben eine Blutung an der Injektionsstelle. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Xiapex bei Patienten, die vor der Anwendung von Xiapex andere Antikoagulanzen als bis zu 150 mg Acetylsalicylsäure pro Tag erhalten, ist nicht bekannt. Eine Anwendung von Xiapex bei Patienten, die innerhalb der letzten 7 Tage vor einer Injektion von Xiapex Antikoagulanzen (abgesehen von bis zu 150 mg Acetylsalicylsäure täglich) erhielten, wird nicht empfohlen.

Immunogenität

Wie bei anderen Arzneimitteln auf nicht-humaner Proteinbasis können Patienten Antikörper gegen das therapeutische Protein entwickeln. In den klinischen Studien wurden Blutproben von Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur zu mehreren Zeitpunkten auf Antikörper gegen die Proteinbestandteile des Arzneimittels (AUX-I und AUX-II) geprüft. 30 Tage nach der ersten Injektion wurden bei 92 % der Patienten Antikörper gegen AUX-I und bei 86 % Antikörper gegen AUX-II festgestellt. Nach einer dritten oder vierten Injektion entwickelten alle Personen positive Antikörper gegen AUX-I und AUX-II. Es wurde kein ersichtlicher Zusammenhang zwischen der Bildung von Antikörpern mit dem klinischen Ansprechen oder mit Nebenwirkungen beobachtet. Da die Enzyme in Xiapex eine gewisse Sequenzhomologie mit humanen Metalloproteinasen (MMP) aufweisen, könnten humane MMP theoretisch durch sogenannte *Anti-Drug*-Antikörper (ADA) beeinträchtigt werden. Es wurden bezüglich der Inhibition von endogenen MMP keine Sicherheitsbedenken beobachtet, insbesondere auch keine unerwünschten Ereignisse, die auf eine Entwicklung oder Verschlechterung von Autoimmunerkrankungen oder die Entwicklung eines Knochen-Muskel-Syndroms hinweisen. Es liegen anhand der aktuellen Sicherheitsdaten keine Hinweise für die Entwicklung eines Knochen-Muskel-Syndroms nach der Anwendung von Xiapex vor, ein diesbezügliches Potenzial kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Wenn ein solches Syndrom auftreten sollte, würde es sich progredient entwickeln und sich durch eines oder mehrere der folgenden Zeichen und Symptome auszeichnen: Arthralgie, Myalgie, Gelenksteifheit, Schultersteifheit, Ödeme an den Händen, Palmarfibrose und Bildung von Verdickungen oder Knötchen in den Sehnen.

Langzeitsicherheit

Die Langzeitsicherheit wurde noch nicht zur Gänze bestimmt. Die Auswirkungen einer Behandlung mit Xiapex auf einen etwaigen nachfolgenden chirurgischen Eingriff sind nicht bekannt.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da keine quantifizierbare systemische Exposition erfolgt, wurden keine formellen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Xiapex durchgeführt.

Es liegen keine klinischen Hinweise auf eine Wechselwirkung zwischen Tetracyclin- oder Anthrachinonderivaten und Xiapex vor, für solche Derivate konnte allerdings in vitro eine Hemmung des durch MMPs vermittelten Collagenabbaus bei pharmakologisch relevanten Konzentrationen gezeigt werden. Die Anwendung von Xiapex bei Patienten, die Tetracyclin-Antibiotika (z.B. Doxycyclin) in den letzten 14 Tagen vor einer Injektion von Xiapex erhalten haben, wird daher nicht empfohlen (Pfizer Specialty Care, 2011).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Fertilität

Für Xiapex liegen bisher keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien erbrachten keine Hinweise auf direkt oder indirekt gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Fertilität, Schwangerschaft oder embryonale/fetale Entwicklung. Studien zum Geburtsvorgang oder zur postnatalen Entwicklung wurden bei Tieren nicht durchgeführt, da pharmakokinetische Studien beim Menschen zeigen, dass die Konzentrationen von Xiapex im systemischen Kreislauf nach einer Injektion in einen Dupuytren'schen Strang nicht quantifizierbar sind. Patienten entwickeln nach wiederholter Anwendung *Anti-Drug*-Antikörper (ADA), für die eine Kreuzreaktivität mit den an der Schwangerschaft und den Wehen beteiligten MMP nicht ausgeschlossen werden kann. Das potenzielle Risiko beim Menschen für den Geburtsvorgang und die postnatale Entwicklung ist nicht bekannt. Eine Anwendung von Xiapex während der Schwangerschaft wird daher nicht empfohlen und die Behandlung sollte bis nach der Schwangerschaft aufgeschoben werden.

Stillzeit

Es wird keine Auswirkung auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet, da die systemische Exposition der stillenden Frau gegenüber Xiapex vernachlässigbar ist. Xiapex kann während der Stillzeit angewendet werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Xiapex kann aufgrund von Schwellungen und Schmerzen, die den Gebrauch der behandelten Hand beeinträchtigen können, einen starken Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Zu den weiteren geringeren Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zählen Schwindel, Parästhesie, Hypoästhesie und Kopfschmerzen, die nach einer Injektion von Xiapex ebenfalls berichtet wurden. Die Patienten müssen angewiesen werden, potenziell gefährliche Tätigkeiten wie das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen solange zu vermeiden, bis diese Tätigkeiten sicher und ohne Gefahr wieder verrichtet werden können oder die diesbezüglichen Empfehlungen des Arztes zu beachten.

Nebenwirkungen

Xiapex 0,58 mg wurde an Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur in drei randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studien untersucht. Die doppelblinde Studienpopulation

umfasste 409 Patienten, von denen 272 Xiapex 0,58 mg und 137 Plazebo erhielten. Das durchschnittliche Alter betrug 63 Jahre (Altersbereich 33 bis 89 Jahre) und 80 % der Patienten waren männlich.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in den klinischen Studien mit Xiapex waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie etwa periphere Ödeme (beschränkt auf die Injektionsstelle), Kontusion (einschließlich Ekchymose), Blutung an der Injektionsstelle und Schmerzen an der Injektionsstelle. Reaktionen an der Injektionsstelle waren sehr häufig und wurden bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten beobachtet. Sie waren im Schweregrad zumeist leicht bis mäßig und klangen im Allgemeinen innerhalb von 1-2 Wochen nach der Injektion ab. Es wurden auch schwerwiegende Nebenwirkungen mit Sehnenruptur (3 Fälle), Tendinitis (1 Fall), anderen Ligamentschäden (1 Fall) und einem komplexen regionalen Schmerzsyndrom (1 Fall) in Zusammenhang mit dem Arzneimittel berichtet.

In Tabelle 3-16 werden die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit anhand der folgenden Kategorien angeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$). Innerhalb jeder Häufigkeitsklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeführt. Die aus dem klinischen Studienprogramm berichteten Nebenwirkungen sind jene, die in den doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-III-Studien beobachtet wurden.

Tabelle 3-16: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Cellulitis an der Injektionsstelle
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie	Lymphknotenschmerzen	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen			Desorientiertheit Agitiertheit Schlaflosigkeit Reizbarkeit Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems		Parästhesie Hypoästhesie Brennen Schwindel Kopfschmerzen	Komplexes regionales Schmerzsyndrom Monoplegie Vasovagale Synkope Tremor
Augenerkrankungen			Augenlidödem
Gefäßerkrankungen			Hämatom Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums			Dyspnoe Hyperventilation
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	Diarrhoe Erbrechen Oberbauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus Ekchymose	Blutblase Hautblasen Ausschlag Erythema Hyperhidrose	Erythematöser Ausschlag Makulärer Ausschlag Ekzem Gesichtsschwellung Hautschmerzen Hautabschälung Hautläsion Hauterkrankung Schorf Hautverfärbung Hautspannung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Schmerzen in den Gliedmaßen	Arthralgie Gelenkschwellung	Tastbare axilläre Masse Schmerzende

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
		Myalgie	Brustwand Lendenschmerzen Krepitation in Gelenken Gelenksteife Gliedermaßenbeschwerden Muskelspasmen Muskelschwäche Knochen- und Muskelbeschwerden Knochen- und Muskelsteife Nackenschmerzen Schulterschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Druckempfindlichkeit in der Brust Brustvergrößerung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem* Blutung an der Injektionsstelle Schmerzen an der Injektionsstelle Schwellung an der Injektionsstelle Druckempfindlichkeit	Achselschmerzen Entzündung Entzündung an der Injektionsstelle Schwellung Erythem an der Injektionsstelle Pruritus an der Injektionsstelle Wärmegefühl an der Injektionsstelle Hautblasen an der Injektionsstelle	Lokale Schwellung Fieber Schmerzen Beschwerden Müdigkeit Hitzegefühl Grippeartige Erkrankung Gefühllosigkeit an der Injektionsstelle Schuppung an der Injektionsstelle Verfärbung an der Injektionsstelle Reizung an der Injektionsstelle Knötchen an der Injektionsstelle Reaktion an der Injektionsstelle Unwohlsein
Untersuchungen			Tastbare Lymphknoten Erhöhung der Alaninaminotransferase Erhöhung der Aspartataminotransferase Erhöhte

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
			Körpertemperatur
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Kontusion	Hautverletzung	Sehnenruptur Ligamentverletzung Verletzung von Gliedmaßen Offene Wunde Wunddehiszenz

* „peripheres Ödem“ umfasst „Ödem an der Injektionsstelle“ und „Ödem“

Überdosierung

Bei Anwendung von Xiapex in Dosierungen über der empfohlenen Dosis sind verstärkte lokale Reaktionen an der Injektionsstelle zu erwarten. Im Falle einer Überdosierung sind routinemäßige unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung angezeigt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den vorstehend genannten abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Mitgliedsstaaten haben sicherzustellen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vor der Markteinführung ein Schulungsprogramm für Ärzte einrichtet und umsetzt, welches eine sichere Positionierung der Injektion in den Dupuytren'schen Strang sicherstellt (European Medicines Agency, 2011). Genaue Informationen zum Inhalt des Schulungsprogramms können in Abschnitt 3.4.1 oder direkt dem Schulungsprogramm (Pfizer Specialty Care, 2010b) entnommen werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine generelle Risikominimierung wird durch entsprechende Warn- und Sicherheitshinweise und der Darstellung der Nebenwirkungen in der Fach- und Gebrauchsinformation sichergestellt (European Medicines Agency, 2011).

Der EU-Risk-Management-Plan (Pfizer Specialty Care, 2010a) sieht in der Zusammenfassung folgende gezielte Maßnahmen zur Minimierung spezifischer Risiken vor:

Risiko	Empfohlene Aktivitäten	
	Pharmakovigilanz	Risikominimierung
Lokale Reaktionen	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz</u></p> <p><u>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</u></p> <p>Risiko Management Ausschuss</p>	<p>SmPC (Abschnitt 4.8): “Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in den klinischen Studien mit Xiapex waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie etwa periphere Ödeme (beschränkt auf die Injektionsstelle), Kontusion (einschließlich Ekchymose), Blutung an der Injektionsstelle und Schmerzen an der Injektionsstelle. Reaktionen an der Injektionsstelle waren sehr häufig und wurden bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten beobachtet. Sie waren im Schweregrad zumeist leicht bis mäßig und klangen im Allgemeinen innerhalb von 1-2 Wochen nach der Injektion ab. Es wurden auch schwerwiegende Nebenwirkungen mit Sehnenruptur (3 Fälle), Tendinitis (1 Fall), anderen Ligamentschäden (1 Fall) und einem komplexen regionalen Schmerzsyndrom (1 Fall) in Zusammenhang mit dem Arzneimittel berichtet.”</p> <p>SmPC (Abschnitt 4.9): “Bei Anwendung von Xiapex in Dosierungen über der empfohlenen Dosis sind verstärkte lokale Reaktionen an der Injektionsstelle zu erwarten. Im Falle einer Überdosierung sind routinemäßige unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung angezeigt.”</p> <p>Packungsbeilage (Abschnitt 4): “Wie alle Arzneimittel kann Xiapex Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten Nebenwirkungen, die in den klinischen Studien beobachtet wurden, waren leichter oder mäßiger Art und auf die behandelte Hand beschränkt. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.”</p> <p>Ärzte werden durch ein spezielles Ärzteschulungsprogramm und</p>

Risiko	Empfohlene Aktivitäten	
	Pharmakovigilanz	Risikominimierung
		Schulungsunterlagen hinsichtlich der am häufigsten berichteten lokalen Reaktionen trainiert. Außerdem werden Instruktionen hinsichtlich der ordnungsgemäßen Dokumentation und Berichterstattung von Unerwünschten Nebenwirkungen bei der Anwendung von Xiapex zur Verfügung gestellt.
Sehnen-/Bänderruptur oder -verletzung	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz</u></p> <p>Aktive Überwachung: Um eine Verstärkung der Signaldetektion zu erzielen, wird ein Sicherheits-Ärztfragebogen zur Identifizierung von zusätzlichen <i>post-marketing</i> Fällen von Sehnen-/Bänderverletzungen verteilt und erhoben.</p> <p><u>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</u></p> <p>Risiko Management Ausschuss</p>	<p>SmPC (Abschnitt 4.2): “Xiapex muss von einem in der richtigen Anwendung des Arzneimittels entsprechend geschulten Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Morbus Dupuytren angewendet werden.”</p> <p>SmPC (Abschnitt 4.4): “<i>Sehnenruptur oder andere schwerwiegende Schäden/Verletzungen an der behandelten Extremität</i> Xiapex darf nur in einen Dupuytren’schen Strang injiziert werden. Da Xiapex Collagen auflöst, muss eine Injektion in Sehnen, Nerven, Blutgefäße und andere collagenhaltige Strukturen der Hand vermieden werden. Eine Injektion von Xiapex in collagenhaltige Strukturen kann zu Schäden an denselben führen und möglicherweise zu dauerhaften Schäden wie Sehnenruptur oder Schäden an Bändern führen. Bei einer Injektion in einen Strang, der ein PIP-Gelenk des kleinen Fingers betrifft, darf die Einstichtiefe der Nadel nicht mehr als 2 bis 3 mm betragen und der Einstich darf nicht mehr als 4 mm distal der palmaren Fingerfurche erfolgen. Die Patienten sollen angewiesen werden, ihren Arzt sofort zu kontaktieren, falls Probleme beim Beugen des Fingers nach Rückgang der Schwellung auftreten sollten (Symptome einer Sehnenruptur). Bei Patienten mit Dupuytren’schen Kontrakturen, die an der Haut haften, besteht aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Xiapex und der Fingerstreckung unter Umständen ein höheres Risiko für Hautläsionen an der Haut, die über dem behandelten Strang liegt.”</p> <p>SmPC (Abschnitt 4.8): “Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in den klinischen Studien mit Xiapex waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle wie etwa periphere Ödeme (beschränkt auf die Injektionsstelle), Kontusion (einschließlich Ekchymose), Blutung an der Injektionsstelle und Schmerzen an der Injektionsstelle. Reaktionen an der Injektionsstelle waren sehr häufig und wurden bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten beobachtet. Sie waren im Schweregrad zumeist leicht bis mäßig und klangen im Allgemeinen innerhalb von 1-2 Wochen nach der Injektion ab. Es wurden auch schwerwiegende Nebenwirkungen mit Sehnenruptur (3 Fälle), Tendinitis (1 Fall), anderen Ligamentschäden (1 Fall) und einem komplexen regionalen Schmerzsyndrom (1 Fall) in Zusammenhang mit dem Arzneimittel berichtet.”</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 2: Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Xiapex ist erforderlich „Dieses Arzneimittel darf nur von Ihrem Arzt in den Collagenstrang in Ihrer Hand injiziert werden. Ihr Arzt wird darauf achten, eine Injektion in Sehnen, Nerven oder Blutgefäße zu vermeiden. Eine fälschliche Injektion in Sehnen, Nerven oder Blutgefäße kann zu einer Blutung oder Verletzungen und zu möglichen dauerhaften Schäden an diesen Strukturen führen. Falls der zu behandelnde Strang an der Haut anhaftet, besteht für Sie ein höheres Risiko, dass die Haut während der</p>

Risiko	Empfohlene Aktivitäten	
	Pharmakovigilanz	Risikominimierung
		<p>Fingerstreckung nach der Injektion von Xiapex aufreißt oder aufbricht.“</p> <p>„Für die Anwendung von Xiapex qualifizierten Ärzten werden spezielles Ärztetraining und Trainingsmaterialien zur Verfügung gestellt. Das spezielle Ärztetraining wird neben den korrekten Techniken für die Injektion und die Fingerstreckung auch zu erwartende Gewebereaktionen und die Identifizierung und Behandlung lokal beschränkter Reaktionen beinhalten. Zusätzliches Training hinsichtlich der ordnungsgemäßen Dokumentation und Berichterstattung zu Unerwünschten Ereignissen bei der Anwendung von Xiapex wird ebenfalls gewährleistet.“</p> <p>„Antibiotika aus der Klasse der Fluorochinolone (Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Gatifloxacin, Gemifloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin) wurden in der Vergangenheit mit einem potentiellen Risiko für Sehnenverletzungen, inklusive Sehnenentzündungen und –rupturen, in Verbindung gebracht. Ärzte werden demzufolge davon in Kenntnis gesetzt, dass Patienten, die diese Medikamente erhalten, einem erhöhten Risiko für Sehnenverletzung ausgesetzt sein könnten.“</p>
Hautläsionen	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz</u></p> <p>Aktive Überwachung: Um eine Verstärkung der Signaldetektion zu erzielen, wird ein Sicherheits-Ärztfragebogen zur Identifizierung von zusätzlichen <i>post-marketing</i> Fällen von Hautläsionen verteilt und erhoben.</p> <p><u>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</u></p> <p>Risiko Management Ausschuss</p>	<p>SmPC: Abschnitt 4.4. “Bei Patienten mit Dupuytren’schen Kontrakturen, die an der Haut haften, besteht aufgrund der pharmakologischen Wirkung von Xiapex und der Fingerstreckung unter Umständen ein höheres Risiko für Hautläsionen an der Haut, die über dem behandelten Strang liegt.”</p> <p>Packungsbeilage: Abschnitt 6.6 der SmPC (“Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“) wird als abtrennbare Extraseite hinzugefügt (Ausführliche Beschreibung der Rekonstitution, der Injektionsprozedur und der Vorgehensweise zur Fingerstreckung).</p> <p>Ärztetraining/Trainingsmaterial: Anleitung für Ärzte zur angemessenen Anwendung von Xiapex in Fällen, bei denen die Haut in Verbindung mit dem Dupuytren’schen Strang steht, sowie für Sensibilisierung, dass Hautläsionen in solchen Fällen ein erwartetes Unerwünschtes Ereignis darstellen. Zusätzliches Training hinsichtlich der ordnungsgemäßen Dokumentation und Berichterstattung zu Unerwünschten Ereignissen bei der Anwendung von Xiapex wird ebenfalls gewährleistet.</p>
Allergische Reaktionen	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz</u></p> <p>Aktive Überwachung: Um eine Verstärkung der Signaldetektion zu erzielen, wird ein Sicherheits-Ärztfragebogen zur Identifizierung von zusätzlichen <i>post-marketing</i> Fällen von allergischen Reaktionen</p>	<p>SmPC (Abschnitt 4.4): Allergische Reaktionen</p> <p>“In der Doppelblindphase der drei Phase-III-Studien mit Plazebokontrolle hatten 17 % der mit Xiapex behandelten Patienten leichte allergische Reaktionen (z.B. Pruritus). Obwohl in den Studien mit Xiapex keine schweren allergischen Reaktionen beobachtet wurden (z.B. solche in Verbindung mit Atemproblemen, Hypotonie oder Funktionsstörungen von Endorganen) müssen Ärzte darauf vorbereitet sein, etwaige schwere lokale oder systemische allergische Reaktionen, einschließlich einer möglichen Anaphylaxie, im Anschluss an die Injektion zu behandeln. Es liegen aus den klinischen Daten zwar keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende</p>

Risiko	Empfohlene Aktivitäten	
	Pharmakovigilanz	Risikominimierung
	<p>(schwere systemische Überempfindlichkeit/ Anaphylaxie, Neuauftreten/Verschlimmerung von Autoimmunerkrankung(en) oder muskuloskeletales Syndrom) verteilt und erhoben.</p> <p><u>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</u></p> <p>Risiko Management Ausschuss</p> <p>Studie AUX-CC-860 (Langzeit-follow-up von mit Xiapex behandelten Patienten)</p>	<p>allergische Reaktionen bei wiederholter Anwendung vor, die Möglichkeit solcher Reaktionen nach wiederholter Anwendung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.”</p> <p>SmPC (Abschnitt 4.4): Immunogenität</p> <p>“Wie bei anderen Arzneimitteln auf nicht-humaner Proteinbasis können Patienten Antikörper gegen das therapeutische Protein entwickeln. In den klinischen Studien wurden Blutproben von Patienten mit Dupuytren’scher Kontraktur zu mehreren Zeitpunkten auf Antikörper gegen die Proteinbestandteile des Arzneimittels (AUX-I und AUX-II) geprüft. 30 Tage nach der ersten Injektion wurden bei 92 % der Patienten Antikörper gegen AUX-I und bei 86 % Antikörper gegen AUX-II festgestellt. Nach einer dritten oder vierten Injektion entwickelten alle Personen positive Antikörper gegen AUX-I und AUX-II. Es wurde kein ersichtlicher Zusammenhang zwischen der Bildung von Antikörpern mit dem klinischen Ansprechen oder mit Nebenwirkungen beobachtet. Da die Enzyme in Xiapex eine gewisse Sequenzhomologie mit humanen Metalloproteinasen (MMP) aufweisen, könnten humane MMP theoretisch durch <i>Anti-Drug</i>-Antikörper (ADA) beeinträchtigt werden. Es wurden bezüglich der Inhibition von endogenen MMP keine Sicherheitsbedenken beobachtet, insbesondere auch keine unerwünschten Ereignisse, die auf eine Entwicklung oder Verschlechterung von Autoimmunerkrankungen oder die Entwicklung eines Knochen-Muskel-Syndroms hinweisen. Es liegen anhand der aktuellen Sicherheitsdaten keine Hinweise für die Entwicklung eines Knochen-Muskel-Syndroms nach der Anwendung von Xiapex vor, ein diesbezügliches Potenzial kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Wenn ein solches Syndrom auftreten sollte, würde es sich progredient entwickeln und sich durch eines oder mehrere der folgenden Zeichen und Symptome auszeichnen: Arthralgie, Myalgie, Gelenksteifheit, Schultersteifheit, Ödeme an den Händen, Palmarfibrose und Bildung von Verdickungen oder Knötchen in den Sehnen.”</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 2:</p> <p>“Wenden Sie sich bitte sofort an einen Arzt, wenn sie Zeichen oder Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion bei sich feststellen, wie etwa großflächige Rötung oder Ausschlag, Schwellungen, Engegefühl im Hals oder Schwierigkeiten beim Atmen. Xiapex darf bei Ihnen nicht angewendet werden, wenn Sie wissen, dass Sie bereits einmal eine schwere allergische Reaktion auf Collagenase oder einen der anderen Bestandteile des Arzneimittels hatten. (Abschnitt 4, Gebrauchsinformation)“</p> <p>Ärztetraining/Trainingsmaterial: Das verfügbare Training schult die Ärzte hinsichtlich potentieller Immunsystem-vermittelter Reaktionen und bietet Orientierung hinsichtlich der Behandlung eventuell auftretender Fälle. Zusätzliches Training hinsichtlich der ordnungsgemäßen Dokumentation und Berichterstattung zu Unerwünschten Ereignissen bei der Anwendung von Xiapex wird ebenfalls gewährleistet.</p>
Schwere systemische Überempfindlichkeit/ Anaphylaxie	<u>Routine-Pharmakovigilanz</u>	<p>SmPC (Abschnitt 4.4): Allergische Reaktionen</p> <p>“In der Doppelblindphase der drei Phase-III-Studien mit Placebokontrolle hatten 17 % der mit Xiapex behandelten Patienten leichte allergische Reaktionen (z.B. Pruritus). Obwohl</p>

Risiko	Empfohlene Aktivitäten	
	Pharmakovigilanz	Risikominimierung
	<p>Aktive Überwachung: Um eine Verstärkung der Signaldetektion zu erzielen, wird ein Sicherheits-Ärztfragebogen zur Identifizierung von zusätzlichen <i>post-marketing</i> Fällen von schwerer systemischer Überempfindlichkeit/Anaphylaxie verteilt und erhoben.</p> <p><u>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</u></p> <p>Risiko Management Ausschuss</p>	<p>in den Studien mit Xiapex keine schweren allergischen Reaktionen beobachtet wurden (z.B. solche in Verbindung mit Atemproblemen, Hypotonie oder Funktionsstörungen von Endorganen) müssen Ärzte darauf vorbereitet sein, etwaige schwere lokale oder systemische allergische Reaktionen, einschließlich einer möglichen Anaphylaxie, im Anschluss an die Injektion zu behandeln. Es liegen aus den klinischen Daten zwar keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende allergische Reaktionen bei wiederholter Anwendung vor, die Möglichkeit solcher Reaktionen nach wiederholter Anwendung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.”</p> <p>Packungsbeilage Abschnitt 2:</p> <p>“Wenden Sie sich bitte sofort an einen Arzt, wenn sie Zeichen oder Symptome einer schwerwiegenden allergischen Reaktion bei sich feststellen, wie etwa großflächige Rötung oder Ausschlag, Schwellungen, Engegefühl im Hals oder Schwierigkeiten beim Atmen. Xiapex darf bei Ihnen nicht angewendet werden, wenn Sie wissen, dass Sie bereits einmal eine schwere allergische Reaktion auf Collagenase oder einen der anderen Bestandteile des Arzneimittels hatten. (Abschnitt 4, Gebrauchsinformation)“</p> <p>Ärztetraining/Trainingsmaterial: Das verfügbare Training schult die Ärzte hinsichtlich des potentiellen von schwerer systemischer Überempfindlichkeit/Anaphylaxie und bietet Orientierung hinsichtlich der Behandlung eventuell auftretender Fälle. Zusätzliches Training hinsichtlich der ordnungsgemäßen Dokumentation und Berichterstattung zu Unerwünschten Ereignissen bei der Anwendung von Xiapex wird ebenfalls gewährleistet.</p>
<p>Blutungen der Injektionsstelle bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen, inklusive Patienten, die Therapie mit Antikoagulantien erhalten</p>	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz</u></p> <p><u>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</u></p> <p>Risiko Management Ausschuss</p>	<p>SmPC (Abschnitt 4.4):</p> <p>“Bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen oder Patienten, die Antikoagulantien einnehmen, muss Xiapex mit Vorsicht angewendet werden. In den drei doppelblinden, plazebokontrollierten Phase-III-Studien beschrieben 73 % der mit Xiapex behandelten Patienten eine Ekchymose oder eine Kontusion und 38 % beschrieben eine Blutung an der Injektionsstelle. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Xiapex bei Patienten, die vor der Anwendung von Xiapex andere Antikoagulantien als bis zu 150 mg Acetylsalicylsäure pro Tag erhalten, ist nicht bekannt. Eine Anwendung von Xiapex bei Patienten, die innerhalb der letzten 7 Tage vor einer Injektion von Xiapex Antikoagulantien (abgesehen von bis zu 150 mg Acetylsalicylsäure täglich) erhielten, wird nicht empfohlen.”</p> <p>Packungsbeilage (Abschnitt 2):</p> <p>“Bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, achten Sie bitte darauf, dass Ihr Arzt Bescheid weiß:</p> <ul style="list-style-type: none"> • falls Sie eine Krankengeschichte mit Problemen bei der normalen Blutgerinnung haben oder falls Sie Arzneimittel zur Kontrolle der Blutgerinnung (mit der Bezeichnung „Antikoagulantien“) anwenden. • falls Sie derzeit Antikoagulantien verwenden, darf Xiapex innerhalb von 7 Tagen nach der letzten Dosis dieser Antikoagulantien bei Ihnen nicht angewendet

Risiko	Empfohlene Aktivitäten	
	Pharmakovigilanz	Risikominimierung
		<p>werden. Eine Ausnahme ist die Anwendung von Acetylsalicylsäure (eine Substanz, die in vielen Arzneimitteln zur Hemmung der Blutgerinnung enthalten ist), die in einer täglichen Dosis von bis zu 150 mg eingenommen werden kann.”</p> <p>Ärztetraining/Trainingsmaterial: Das verfügbare Training schult die Ärzte hinsichtlich der Vorsichtsmaßnahmen, die bei der Xiapex-Behandlung von Patienten mit Gerinnungsstörungen erforderlich sind. Zusätzliches Training hinsichtlich der ordnungsgemäßen Dokumentation und Berichterstattung zu Unerwünschten Ereignissen bei der Anwendung von Xiapex wird ebenfalls gewährleistet.</p>
<p>Reaktionen im Zusammenhang mit Kreuzreaktivität gegen endogene MMPs (inklusive muskuloskeletales Syndrom und Neuauftreten/Verschlimmerung von Autoimmunerkrankungen)</p>	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz</u></p> <p>Aktive Überwachung: Um eine Verstärkung der Signaldetektion zu erzielen, wird ein Sicherheits-Ärztfragebogen zur Identifizierung von zusätzlichen <i>post-marketing</i> Fällen von Neuauftreten/Verschlimmerung von Autoimmunerkrankung(en) oder muskuloskeletalem Syndrom verteilt und erhoben.</p> <p><u>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</u></p> <p>Risiko Management Ausschuss</p> <p>Studie AUX-CC-860 (Langzeit-<i>follow-up</i> von mit Xiapex behandelten Patienten)</p>	<p>SmPC (Abschnitt 4.4): Immunogenität</p> <p>“Wie bei anderen Arzneimitteln auf nicht-humaner Proteinbasis können Patienten Antikörper gegen das therapeutische Protein entwickeln. In den klinischen Studien wurden Blutproben von Patienten mit Dupuytren’scher Kontraktur zu mehreren Zeitpunkten auf Antikörper gegen die Proteinbestandteile des Arzneimittels (AUX-I und AUX-II) geprüft. 30 Tage nach der ersten Injektion wurden bei 92 % der Patienten Antikörper gegen AUX-I und bei 86 % Antikörper gegen AUX-II festgestellt. Nach einer dritten oder vierten Injektion entwickelten alle Personen positive Antikörper gegen AUX-I und AUX-II. Es wurde kein ersichtlicher Zusammenhang zwischen der Bildung von Antikörpern mit dem klinischen Ansprechen oder mit Nebenwirkungen beobachtet. Da die Enzyme in Xiapex eine gewisse Sequenzhomologie mit humanen Metalloproteinasen (MMP) aufweisen, könnten humane MMP theoretisch durch <i>Anti-Drug</i>-Antikörper (ADA) beeinträchtigt werden. Es wurden bezüglich der Inhibition von endogenen MMP keine Sicherheitsbedenken beobachtet, insbesondere auch keine unerwünschten Ereignisse, die auf eine Entwicklung oder Verschlechterung von Autoimmunerkrankungen oder die Entwicklung eines Knochen-Muskel-Syndroms hinweisen. Es liegen anhand der aktuellen Sicherheitsdaten keine Hinweise für die Entwicklung eines Knochen-Muskel-Syndroms nach der Anwendung von Xiapex vor, ein diesbezügliches Potenzial kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Wenn ein solches Syndrom auftreten sollte, würde es sich progredient entwickeln und sich durch eines oder mehrere der folgenden Zeichen und Symptome auszeichnen: Arthralgie, Myalgie, Gelenksteifheit, Schultersteifheit, Ödeme an den Händen, Palmarfibrose und Bildung von Verdickungen oder Knötchen in den Sehnen.”</p> <p>„Eine mit menschlichem Serum aus Patienten nach multiplen Xiapex-Injektionen durchgeführte <i>in vitro</i> Studie zur Untersuchung der Inhibitionsfrequenz menschlicher Proteine durch neutralisierende anti-Produkt-Antikörper wird im ersten Quartal 2011 zur Verfügung stehen. Fünf <i>Assays</i> zur Messung der Inhibition der MMP-Aktivität (MMP-1, -2, -3, -8, and -13) wurden bereits entwickelt und werden derzeit validiert. Die Berichte zu den validierten Methoden werden im zweiten Quartal 2011 verfügbar sein. Durchführbarkeitsstudien (welche unter Umständen eine Vorbehandlung der Proben zur Entfernung serumeigener Inhibitoren beinhalten müssen) zur Evaluierung des potentiellen Einflusses von NABs und/oder anti-AUX-I oder -II auf die Enzymaktivität von endogenen MMPs werden im Laufe von 2011 initiiert. Zusätzlich wird auch die Möglichkeit einer Verbesserung des NAB-Tests unter Rücksichtnahme auf eventuelle</p>

Risiko	Empfohlene Aktivitäten	
	Pharmakovigilanz	Risikominimierung
		<p>Auswirkungen auf die enzymatische Aktivität des medizinischen Wirkstoffs untersucht. Ein entsprechender Bericht wird ebenfalls im zweiten Quartal 2011 zur Verfügung stehen“</p> <p>Ärztetraining/Trainingsmaterial: Anleitung für Ärzte hinsichtlich des potentiellen Risikos von Reaktionen, die mit Kreuzreaktivität gegen endogene MMPs in Verbindung stehen, inklusive muskuloskeletales Syndrom und die Neuentwicklung/Verschlimmerung von Autoimmunerkrankungen. Zusätzliches Training hinsichtlich der ordnungsgemäßen Dokumentation und Berichterstattung zu Unerwünschten Ereignissen bei der Anwendung von Xiapex wird ebenfalls gewährleistet.</p>
Mögliche Behandlungsfehler	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz</u></p> <p><u>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</u></p> <p>Risiko Management Ausschuss</p>	<p>SmPC (Abschnitt 4.2):</p> <p>“Xiapex muss von einem in der richtigen Anwendung des Arzneimittels entsprechend geschulten Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Morbus Dupuytren angewendet werden.”</p> <p>Packungsbeilage: Abschnitt 6.6 der SmPC (“Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“) wird als abtrennbare Extraseite hinzugefügt (Ausführliche Beschreibung der Rekonstitution, der Injektionsprozedur und der Vorgehensweise zur Fingerstreckung).</p> <p>Für die Anwendung von Xiapex qualifizierten Ärzten werden spezielles Ärztetraining und Trainingsmaterialien zur Verfügung gestellt. Zur Minimierung von Behandlungsfehlern wird das spezielle Ärztetraining die korrekten Techniken für die Injektion und die Fingerstreckung beinhalten. Zusätzliches Training hinsichtlich der ordnungsgemäßen Dokumentation und Berichterstattung zu Unerwünschten Ereignissen bei der Anwendung von Xiapex wird ebenfalls gewährleistet.</p>
Wichtige fehlende Information		
Wiederholte Behandlung mit Xiapex	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz</u></p> <p><u>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</u></p> <p>Risiko Management Ausschuss</p> <p>Die Möglichkeit einer wiederholten Behandlung mit Xiapex wird in einer eigenen Studie (Studie AUX-CC-862 Wiederbehandlungsstudie) an Patienten mit wieder auftretender behandlungsbedürftiger Erkrankung der behandelten Gelenke aus</p>	<p><u>Studie AUX-CC-862</u></p> <p>Die Möglichkeit einer wiederholten Behandlung mit Xiapex wird in einer eigenen Studie (Studie AUX-CC-862 Wiederbehandlungsstudie) an Patienten mit wieder auftretender behandlungsbedürftiger Erkrankung der behandelten Gelenke aus der bereits existierenden Langzeit-Nachfolgestudie AUX-CC-860 durchgeführt werden.</p>

Risiko	Empfohlene Aktivitäten	
	Pharmakovigilanz	Risikominimierung
	der bereits existierenden Langzeit-Nachfolgestudie AUX-CC-860 durchgeführt werden.	
Anwendung während der Schwangerschaft	<p><u>Routine-Pharmakovigilanz</u></p> <p><u>Zusätzliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz</u></p> <p>Risiko Management Ausschuss</p>	<p>SmPC (Abschnitt 4.6): Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:</p> <p>„Schwangerschaft und Fertilität</p> <p>Für Xiapex liegen bisher keine klinischen Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien erbrachten keine Hinweise auf direkt oder indirekt gesundheitschädliche Wirkungen in Bezug auf Fertilität, Schwangerschaft oder embryonale/fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Studien zum Geburtsvorgang oder zur postnatalen Entwicklung wurden bei Tieren nicht durchgeführt, da pharmakokinetische Studien beim Menschen zeigen, dass die Konzentrationen von Xiapex im systemischen Kreislauf nach einer Injektion in einen Dupuytren'schen Strang nicht quantifizierbar sind (siehe Abschnitt 5.1). Patienten entwickeln nach wiederholter Anwendung <i>Anti-Drug</i>-Antikörper (ADA), für die eine Kreuzreaktivität mit den an der Schwangerschaft und den Wehen beteiligten MMP nicht ausgeschlossen werden kann. Das potenzielle Risiko beim Menschen für den Geburtsvorgang und die postnatale Entwicklung ist nicht bekannt. Eine Anwendung von Xiapex während der Schwangerschaft wird daher nicht empfohlen und die Behandlung sollte bis nach der Schwangerschaft aufgeschoben werden.“</p>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Da nach der Xiapex-Injektion eine schwere allergische Reaktion auftreten kann, sollten die Patienten 30 Minuten lang beobachtet werden, bevor sie die Klinik/Praxis verlassen. Zeichen oder Symptome einer schweren allergischen Reaktion, z.B. ausgedehnte Rötung oder

Ausschlag, Schwellung, Engegefühl im Hals oder Atemnot sollten überwacht werden (Pfizer Specialty Care, 2010b).

Am nächsten Tag sollte der Patient für die passive Extension des Fingers in die Klinik/Praxis zurückkehren. Während der Durchführung der Extension des Fingers kann nach Ermessen des Arztes ein Lokalanästhetikum verwendet werden. Wenn die passive Extension zu keiner erfolgreichen Ruptur des Stranges führt, können nach jeweils 5 bis 10 Minuten ein zweiter und dritter Versuch unternommen werden. Ist der Strang beim dritten Versuch immer noch nicht aufgebrochen, sollte ein neuer Termin in etwa 4 Wochen vereinbart werden.

Nach der passiven Extension des Fingers wird das Tragen einer nächtlichen Schiene analog dem Verfahren in den klinischen Studien empfohlen. Die Patienten werden ermutigt, ihre normalen Alltagsaktivitäten wieder aufzunehmen und zu Hause Fingerübungen zur Extension und Flexion durchzuführen. Anstrengende Tätigkeiten sollten erst ausgeführt werden, wenn von ärztlicher Seite dazu geraten wird. 30 Tage nach der Extension des Stranges sollte eine Nachuntersuchung gemacht werden (Pfizer Specialty Care, 2010b).

Eine langfristige Überwachung unmittelbar nach Behandlung oder längerfristige Nachkontrollen sind nicht erforderlich und werden daher nicht durchgeführt.

Spezielle Notfallmaßnahmen

Ärzte werden geschult auf potenzielle allergische Reaktionen, die unmittelbar nach der Injektion auftreten können, vorbereitet zu sein. Bei der Anwendung müssen Arzneimittel bereitstehen, die im Falle einer systemischen allergischen Reaktion verabreicht werden können (Pfizer Specialty Care, 2010b).

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Xiapex soll nur von Ärzten verabreicht werden, die im Gebrauch des Produktes geschult wurden und erfahren in der Diagnose und Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur sind. Bei Patienten mit Gerinnungsstörungen und jenen, die Antikoagulantien oder Fluorchinolon-Antibiotika einnehmen, muss Xiapex mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten, die bis zu 7 Tage vor der Xiapex-Injektion Antikoagulantien eingenommen haben (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 (Pfizer Specialty Care, 2010b).

Dauer der Therapie

In den meisten Fällen kann ein zufriedenstellendes Ergebnis bereits nach einer Injektion erzielt werden. Am folgenden Tag wird die passive Extension durchgeführt und 30 Tage später findet eine Nachuntersuchung statt. Selten ist mehr als eine Behandlung erforderlich. Wie in der Fachinformation beschrieben, dürfen nicht mehr als 3 Injektionen pro Strang gegeben werden. Zwischen 2 Injektionen sollte ein Zeitraum von etwa 4 Wochen liegen.

Absetzen der Therapie

Xiapex darf nicht wiederholt angewandt werden in Patienten, die bei einer früheren Anwendung Zeichen von Unverträglichkeit (z. B. allergische Reaktion) gezeigt haben.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

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

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen neben dem *European Public Assessment Report* (EPAR) der EMA auf den Informationen aus dem Xiapex Injektionstrainingshandbuch für Ärzte, der Fachinformation für Xiapex und dem EU-*Risk-Management-Plan*, welcher für die Überwachung der Behandlung mit Xiapex implementiert ist.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2011. Bedingungen oder Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umgesetzt werden müssen *Anhang IV, European Public Assessment Report Xiapex*, Anhang IV.

PFIZER SPECIALTY CARE 2010a. Risk Management Plan for AA4500.

PFIZER SPECIALTY CARE 2010b. Xiapex Trainingshandbuch für die Injektion.

PFIZER SPECIALTY CARE 2011. Deutsche Fachinformation Xiapex.