

IQWiG-Berichte – Nr. 117

**Mikrobielle Collagenase aus
Clostridium histolyticum –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A11-27
Version: 1.0
Stand: 30.01.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Mikrobielle Collagenase aus *Clostridium histolyticum* –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.11.2011

Interne Auftragsnummer:

A11-27

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Reinhart T. Grundmann, Medizinischer Sachverständiger, Burghausen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Anette Minarzyk
- Thomas Kaiser
- Stefan K. Lhachimi
- Regine Potthast
- Christoph Schürmann
- Siw Waffenschmidt
- Carolin Weigel

Schlagwörter: Kollagenasen, Dupuytren-Kontraktur, Nutzenbewertung

Keywords: collagenases, Dupuytren contracture, benefit assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung, Studienpool und eingeschlossene Studien.....	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	7
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	8
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	9
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).....	9
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	11
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	11
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und Analyse.....	12
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	13
2.7.2.3.1 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	13
2.7.2.3.2 Studien zu indirekten Vergleichen.....	14
2.7.2.3.3 Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen.....	15
2.7.2.3.4 Studienpool	16
2.7.2.4 Ergebnisse.....	17
2.7.2.5 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	18
2.7.2.5.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	18
2.7.2.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
2.7.2.6 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	18
2.7.2.6.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	18

2.7.2.6.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	19
2.7.2.6.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	19
2.7.2.6.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	19
3	Kosten der Therapie	20
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	20
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	20
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	20
3.1.4	Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	23
3.2.1	Behandlungsdauer	23
3.2.2	Verbrauch	23
3.2.3	Kosten.....	24
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	24
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6	Versorgungsanteile	25
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	25
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	26
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	26
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	26
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	26
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	27
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	27
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	27
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32
6	Literatur	34
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (medizinisch-fachliche/-r Berater/-in sowie Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen).....		38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA und des pU.....	5
Tabelle 2: Collagenase: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 3: Collagenase: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	27
Tabelle 4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	28
Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient.....	30
Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für die zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Patient	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RIS	Research Information System
SGB	Sozialgesetzbuch
PF	partielle Fasziektomie
PNF	perkutane Nadelfasziotomie
TPED	total passive extension deficit

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 02.11.2011 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mikrobielle Collagenase aus *Clostridium histolyticum* (im Folgenden kurz „Collagenase“ genannt) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 16.11.2011 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen: Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen: Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt:

- Kapitel 2 beinhaltet die eigentliche Nutzenbewertung. In Abschnitt 2.1 werden die Ergebnisse der Nutzenbewertung zusammenfassend dargestellt. Die Abschnitte 2.2 bis 2.6 erläutern das Ergebnis der Nutzenbewertung im Detail. Dabei wird jeweils angegeben, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht. Detaillierte Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) sowie zu Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem

Zusatznutzen) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 2.7 des vorliegenden Dokuments.

- Kapitel 3 befasst sich mit den Kosten der Therapie. Detaillierte Kommentare zu Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) und Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) des Dossiers des pU finden sich in Abschnitt 3.1 und 3.2. Abschnitt 3.3 enthält eine Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung.
- Kapitel 4 enthält die Kommentare zu Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier), Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) und Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) des Dossiers des pU.
- Kapitel 5 enthält eine Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1].

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Beachtung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf das vorliegende Dokument.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 16.11.2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mikrobielle Collagenase aus *Clostridium histolyticum* (im Folgenden kurz „Collagenase“ genannt) in der Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 16.11.2011 übermittelt.

Fragestellung

Die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Collagenase wurde gemäß Zulassung für folgende Indikation durchgeführt: Dupuytren'sche Kontraktur bei erwachsenen Patienten mit einem tastbaren Strang.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA abhängig vom Schweregrad (Tubiana-Stadium) wie folgt festgelegt:

Anwendungsgebiet von Collagenase Aufteilung nach Tubiana-Stadien der Dupuytren'schen Kontraktur	Zweckmäßige Vergleichstherapie
1. Stadium N (tastbare Knoten oder Stränge, keine Kontraktur)	Keine Therapie
2. Stadium N/I, I und II (Kontraktur $\leq 90^\circ$)	Perkutane Nadelfasziotomie (PNF)
3. Stadium III und IV (Kontraktur $> 90^\circ$)	Partielle Fasziektomie (PF)
4. Stadium III und IV, mit Kontraindikation für PF	Perkutane Nadelfasziotomie (PNF)

Der pU folgt dem G-BA hinsichtlich der Vergleichstherapie nicht, sondern wählt für das gesamte Therapiegebiet ausschließlich die PF als zweckmäßige Vergleichstherapie. Das Institut hält diese Abweichung von der Festlegung des G-BA für nicht ausreichend begründet. Für die Nutzenbewertung von Collagenase wurden daher die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen, sodass sich insgesamt 4 Fragestellungen (unterteilt nach Schweregrad) ergeben.

Ergebnisse

Zur ersten Fragestellung (Collagenase vs. keine Therapie bei Patienten mit Tubiana-Stadium N) hat der pU keine Bewertung durchgeführt. Die Studienliste des pU enthielt auch keine Studien zu diesem Vergleich.

Zur zweiten und vierten Fragestellung (Collagenase vs. PNF bei Patienten mit Tubiana-Stadium N/I bis II bzw. Patienten mit Tubiana-Stadium III oder IV mit Kontraindikation für PF) hat der pU ebenfalls keine Bewertung durchgeführt. Die Studienliste des pU enthielt auch keine Studien zu diesem Vergleich.

Bei der dritten Fragestellung (Patienten mit Tubiana-Stadium III und IV ohne PF-Kontraindikation) stimmt die vom pU herangezogene Vergleichstherapie mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie überein (PF). Der pU legt keine direkt vergleichenden Studien zu dieser Fragestellung vor, führt jedoch einen indirekten Vergleich zwischen Collagenase und der PF über alle Schweregrade durch und adressiert die interessierende Patientengruppe (Tubiana-Stadium III und IV) mittels Subgruppenanalysen. Dabei identifiziert der pU zwar 3 RCT zur PF. Hiermit lässt sich jedoch kein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Collagenase und der PF durchführen, da kein gemeinsamer Brückenkomparator vorliegt. Ersatzweise führt der pU einen nichtadjustierten indirekten Vergleich durch. Allerdings enthält nur eine der vom pU identifizierten RCT mit der PF Aussagen zur interessierenden Patientengruppe (Tubiana-Stadium III und IV). Dabei handelt es sich lediglich um Ergebnisse zu einem einzelnen Endpunkt (postoperative Restkontraktur), der in den Studien mit Collagenase nicht erhoben wurde und aus dem sich keine vergleichenden Aussagen zwischen Collagenase und der PF zum Nutzen (z. B. zur Funktionsfähigkeit) oder zum Schaden ableiten lassen. Somit liegen weder ein verwertbarer nichtadjustierter indirekter Vergleich noch relevante RCT für einen solchen Vergleich vor. Im Weiteren stellt der pU zusätzlich Ergebnisse nichtrandomisierter Studien zur PF dar, um Aussagen zur Rezidivrate und zur Komplikationsrate zu erhalten. Abgesehen davon, dass die zugehörige Recherche des pU ungeeignet ist, sind der Bewertung des pU keine relevanten Daten zu der interessierenden Patientengruppe (Tubiana-Stadium III und IV) zu entnehmen.

Zusammenfassend liegt für keine der 4 Fragestellungen eine relevante Studie und somit auch kein verwertbarer indirekter Vergleich vor. Damit gibt es für keine der 4 Patientengruppen einen Beleg für einen Zusatznutzen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für keine Patientengruppe ein Beleg für einen Zusatznutzen von Collagenase im Vergleich zu der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppe, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen entscheidet der G-BA.

2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Collagenase wurde gemäß Zulassung [3] für folgende Indikation durchgeführt: Dupuytren'sche Kontraktur bei erwachsenen Patienten mit einem tastbaren Strang.

Der pU benennt im Dossier als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung mit Collagenase im Gesamtanwendungsgebiet Dupuytren'sche Kontraktur die partielle Fasziektomie (PF). Er weicht damit von der Festlegung des G-BA ab, der eine Untergliederung des Anwendungsgebiets nach Schweregraden gemäß der Tubiana-Skala [4,5] vorgenommen und hierfür jeweils die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat (Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht über die zweckmäßigen Vergleichstherapien des G-BA und des pU

Anwendungsgebiet von Collagenase Aufteilung nach Tubiana-Stadien der Dupuytren'schen Kontraktur	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie des pU
Stadium N (tastbare Knoten oder Stränge, keine Kontraktur)	Keine Therapie	Partielle Fasziektomie
Stadien N/I, I und II (Kontraktur $\leq 90^\circ$)	Perkutane Nadelfasziotomie	Partielle Fasziektomie
Stadien III und IV (Kontraktur $> 90^\circ$)	Partielle Fasziektomie	Partielle Fasziektomie
Stadien III und IV (Kontraktur $> 90^\circ$), mit Kontraindikation für PF	Perkutane Nadelfasziotomie	Partielle Fasziektomie
PF: partielle Fasziektomie, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Abweichung des pU ist aus Sicht des Instituts nicht ausreichend begründet. Die detaillierte Erläuterung hierzu ist Abschnitt 2.7.1 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen. Für die Nutzenbewertung von Collagenase wurden daher die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen, sodass sich insgesamt 4 Fragestellungen (unterteilt nach Schweregrad) ergeben.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung, Studienpool und eingeschlossene Studien

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 06.10.2011 abgeschlossene Studien des pU zu Collagenase (Studienliste des pU).
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zu Collagenase und zur partiellen Fasziektomie (letzte Suche 06./07.09.2011 in bibliografischen Datenbanken bzw. 11.01. und 05./06.09.2011 in Studienregistern, Recherchen des pU).
- Eine eigene Recherche seitens des Instituts zu Collagenase in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie zur partiellen Fasziektomie in Studienregistern zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU bis zum 21./22.11.2011. Das Ergebnis der Überprüfung ergab keine zusätzliche relevante Studie.

Der pU hat zudem noch Recherchen in bibliografischen Datenbanken zur Identifizierung relevanter nichtrandomisierter Studien mit der Fragestellung „Identifikation von Studien zur Rezidivrate und Sicherheit der Behandlung“ durchgeführt. Diese Suche ist jedoch inadäquat und daher nicht zu verwerten (siehe Kommentar in 2.7.2.3).

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde für keine der 4 Fragestellungen eine relevante Studie identifiziert. Dies ist wie folgt begründet:

Zur ersten Fragestellung (Collagenase vs. keine Therapie bei Patienten mit Tubiana-Stadium N) hat der pU keine Bewertung durchgeführt. Der pU stimmt bei dieser Fragestellung nicht mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie überein. Die vom pU aufgeführten placebokontrollierten Studien können nicht zur Bewertung herangezogen werden, weil Patienten im Stadium N nicht eingeschlossen wurden.

Zur zweiten und vierten Fragestellung (Collagenase vs. PNF bei Patienten mit Tubiana-Stadium N/I bis II bzw. Patienten mit Tubiana-Stadium III oder IV, bei denen eine Kontraindikation für eine PF vorliegt) hat der pU ebenfalls keine Bewertung durchgeführt. Die Studienliste des pU enthielt auch keine Studien zu diesem Vergleich.

Bei der dritten Fragestellung (Patienten mit Tubiana-Stadium III und IV ohne PF-Kontraindikation) stimmt die vom pU herangezogene Vergleichstherapie mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie überein (PF). Der pU legt keine direkt vergleichenden Studien zu dieser Fragestellung vor, führt jedoch einen indirekten Vergleich zwischen Collagenase und der PF über alle Schweregrade durch und adressiert die interessierende Patientengruppe (Tubiana-Stadium III und IV) mittels Subgruppenanalysen. Dabei identifiziert der pU zwar 3 RCT zur PF. Hiermit lässt sich jedoch kein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Collagenase und der PF durchführen, da kein gemeinsamer Brückenkompator vorliegt. Ersatzweise führt der pU einen nichtadjustierten indirekten Vergleich durch. Allerdings enthält nur eine der vom pU identifizierten RCT mit der PF

Aussagen zur interessierenden Patientengruppe (Tubiana-Stadium III und IV). Dabei handelt es sich lediglich um Ergebnisse zu einem einzelnen Endpunkt (postoperative Restkontraktur), der in den Studien mit Collagenase nicht erhoben wurde, und aus dem sich keine vergleichenden Aussagen zwischen Collagenase und der PF zum Nutzen (z. B. zur Funktionsfähigkeit) oder zum Schaden ableiten lassen. Somit liegen weder ein verwertbarer nichtadjustierter indirekter Vergleich noch relevante RCT für einen solchen Vergleich vor. Im Weiteren stellt der pU zusätzlich Ergebnisse nichtrandomisierter Studien zur PF dar, um Aussagen zur Rezidivrate und zur Komplikationsrate zu erhalten. Abgesehen davon, dass die zugehörige Recherche des pU ungeeignet ist, sind der Bewertung des pU keine relevanten Daten zu der interessierenden Patientengruppe (Tubiana-Stadium III und IV) zu entnehmen. Insgesamt liegt damit auch für die 4. Fragestellung keine relevante Studie vor.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung sowie zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und dem daraus hervorgehenden Studienpool, befinden sich in Modul 4 Abschnitte 4.2.2 und 4.2.3, sowie 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.3 sowie 2.7.2.3.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Zu keiner der 4 Fragestellungen liegen relevante Studien vor. Der vom pU durchgeführte nichtadjustierte indirekte Vergleich auf Basis von RCT sowie die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen zum Vergleich Collagenase vs. PF lassen keine Schlussfolgerungen zu der für diesen Vergleich interessierenden Patientengruppe (Tubiana-Stadium III und IV) zu. Insgesamt ergibt sich damit für alle Schweregrade kein Beleg für einen Zusatznutzen von Collagenase gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für keine Patientengruppe ein Beleg für einen Zusatznutzen von Collagenase im Vergleich zu der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 2). Damit gibt es auch keine Patientengruppe, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Diese Feststellung weicht maßgeblich von der des pU ab, der für alle Patientengruppen einen erheblichen Zusatznutzen von Collagenase gegenüber der von ihm herangezogenen Vergleichstherapie beansprucht.

Tabelle 2: Collagenase: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet von Collagenase Aufteilung nach Tubiana-Stadien der Dupuytren'schen Kontraktur	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Stadium N (tastbare Knoten oder Stränge, keine Kontraktur)	Keine Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
Stadien N/I, I und II (Kontraktur $\leq 90^\circ$)	Perkutane Nadelfasziotomie	Zusatznutzen nicht belegt
Stadien III und IV (Kontraktur $> 90^\circ$)	Partielle Fasziektomie	Zusatznutzen nicht belegt
Stadien III und IV (Kontraktur $> 90^\circ$), mit Kontraindikation für PF	Perkutane Nadelfasziotomie	Zusatznutzen nicht belegt
PF: partielle Fasziektomie		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Entfällt, da der pU in seinem Dossier keine Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Collagenase gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermitteln lässt.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 des Dossiers.

Der pU benennt die partielle Fasziektomie als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Gesamtanwendungsgebiet Dupuytren'sche Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang. Damit weicht der pU von der Festlegung des G-BA ab, der unter Verwendung der Tubiana-Skala [4,5] eine Unterteilung des Anwendungsgebiets nach Schweregraden vorgenommen und hierfür jeweils die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat:

- Tubiana-Stadium N (tastbare Knoten/Stränge, keine Kontraktur): keine Therapie
- Tubiana-Stadien N/I, I und II (Kontraktur 1° bis 90°): perkutane Nadelfasziotomie
- Tubiana-Stadien III und IV (Kontraktur > 90°): partielle Fasziektomie
- Tubiana-Stadien III, IV und Kontraindikation für PF: perkutane Nadelfasziotomie

Der pU adressiert zur Begründung seiner Abweichung insbesondere folgende Aspekte:

- 1) Eignung der Tubiana-Skala als Maß für den Schweregrad der Dupuytren'schen Kontraktur und damit als Kriterium für die Wahl unterschiedlicher Vergleichstherapien nach Schweregrad
- 2) Rechtmäßigkeit, für ein Therapiegebiet mehrere zweckmäßige Vergleichstherapien zu bestimmen
- 3) Therapeutische Verfügbarkeit und Relevanz der PNF in Deutschland

Eignung der Tubiana-Skala als Maß für den Schweregrad der Dupuytren'schen Kontraktur

Der pU bezweifelt die Eignung der Tubiana-Einteilung als Kriterium für die schematische Festlegung eines Therapieverfahrens, da sie auf der Gesamtwinkelung aller von einer Kontraktur betroffenen Gelenke einer Hand basiere und die Ausdehnung der Fibrose in der Handfläche sowie eventuelle Verwachsungen mit darunter oder darüber liegenden Strukturen nicht berücksichtige [4,5].

Das Institut folgt dieser Einschätzung nicht. Da Collagenase nur für Patienten mit einem tastbaren Strang zugelassen ist, fallen Patienten mit flächigen oder invasiven Fibrosen ohne tastbaren Strang nicht ins Indikationsgebiet. Die Tubiana-Skala ist ein in Literatur und Praxis übliches Instrument zur Beurteilung des Schweregrads einer Dupuytren'schen-Kontraktur sowie zur Beurteilung des Behandlungseffekts einer Intervention abhängig vom Schweregrad [6-9]. Sie ist daher zur Definition von Subpopulationen geeignet.

Rechtmäßigkeit der Bestimmung mehrerer zweckmäßiger Vergleichstherapien

Der pU hält die Bestimmung mehrerer zweckmäßiger Vergleichstherapien innerhalb eines Anwendungsgebietes für nicht sachgerecht. Diese Vorgehen entbehre der rechtlichen Grundlage [1,2,10].

Das Institut folgt dieser Auffassung nicht. Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie orientiert sich an der im Indikationsgebiet üblichen Vorgehensweise bei der Behandlung. Kommen dort regelhaft je nach Ausprägung, Schweregrad oder Stadium der jeweiligen Erkrankung unterschiedliche Therapien zum Einsatz, ist es medizinisch sinnvoll und angemessen, dies bei der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu berücksichtigen und entsprechend mehrere zweckmäßige Vergleichstherapien festzulegen.

Verfügbarkeit und Relevanz der PNF in Deutschland

Der pU führt an, dass die PNF mit einem geschätzten Anteil von < 10 % der durchgeführten Prozeduren [11] in Deutschland keine etablierte Therapie sei. Hingegen sei die partielle Fasziektomie mit einem Versorgungsanteil von über 80 % [11] als Goldstandard zu betrachten und werde regelhaft auch bei Kontrakturen der Tubiana-Stadien I und II eingesetzt.

Das Institut folgt diesen Ausführungen nicht. Die PNF ist ein minimalinvasives Verfahren, bei dem ohne chirurgische Eröffnung der Hand der Dupuytren'sche Strang mittels einer als Lanzette eingesetzten Injektionsnadel durchtrennt wird. Der Hauptunterschied zur Collagenase-Methode besteht darin, dass die Strangdurchtrennung dort enzymatisch erfolgt [8,9,12]. Der Vergleich beider Methoden ist daher naheliegend. Im öffentlichen Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde zu Collagenase heißt es dazu sogar: „Based on the available data, efficacy and safety data show that collagenase is intended to the same category of patients than percutaneous needle aponeurotomy (PNF)“ [13]. In verschiedenen europäischen Leitlinien und Veröffentlichungen [9,14-16] wird zudem angeführt, dass die PNF bis zum Tubiana-Stadium II vergleichbar effektiv wie die PF ist. Zudem kann die PNF im Fall eines Rezidivs wiederholt werden, was bei einer PF wegen Verwachsungen durch Narbenbildung problematisch ist [16]. Nach Brenner [17] profitieren insbesondere junge Patienten mit einer hohen Rezidiv-Prädisposition und ältere mit erhöhtem Narkoserisiko von einer PNF, während sich eine PF üblicherweise erst bei weiter fortgeschrittenen Stadien empfiehlt. Allein die Website der gemeinnützigen Vereinigung Dupuytren e. V. listet mehr als 20 über Deutschland verteilte Behandlungszentren, welche die PNF durchführen. Die Existenz dieser Zentren wie auch mehrere aktuelle Publikationen aus Deutschland [18-21] zeigen, dass die PNF in Deutschland eine Behandlungsoption darstellt.

Zusammenfassung

Das Institut folgt dem pU hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht, sondern hält die vom G-BA vorgenommene Verwendung der Tubiana-Einteilung und Zuordnung der verschiedenen Therapieoptionen zu den unterschiedlichen Schweregraden für sachgerecht.

Die Festlegung des G-BA steht im Einklang mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft bei der Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

Für die Nutzenbewertung ergeben sich durch die Abweichung des pU von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie folgende Konsequenzen:

- Für Patienten mit Tubiana-Stadium III und IV ohne Vorliegen einer Kontraindikation für eine PF stimmt die Vergleichstherapie des pU mit der des G-BA überein. Die Bewertung des pU wird dahin gehend geprüft, ob sich aus ihr Aussagen zu dieser Patientengruppe ableiten lassen.
- Für Patienten mit geringeren Tubiana-Stadien (N, N/I, I und II) sowie Patienten mit Stadium III oder IV und Kontraindikation gegen eine PF hat der pU keine Bewertung durchgeführt. Aus dem Dossier des pU lassen sich daher keine Aussagen zu diesen Patientengruppen ableiten.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers.

Zielvorgabe des pU war die Darstellung des Zusatznutzens von Collagenase im Vergleich zu der von ihm gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie PF für alle Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur und mindestens einem tastbaren Strang.

Vom pU ausdrücklich ausgeschlossen wurden Studien, die ausschließlich andere Fasziotomietechniken (radikale, totale, segmentale Fasziotomie oder Dermofasziotomie) beschreiben. Dem kann mit Blick auf die Vergleichstherapie PF gefolgt werden.

Andere Behandlungsansätze wie die verschiedenen Verfahren der Fasziotomie einschließlich der PNF wurden vom pU nicht als Vergleichstherapien berücksichtigt. Des Weiteren wurde vom pU die Fragestellung eines Zusatznutzens von Collagenase gegenüber der Vergleichstherapie „keine Therapie“ für Patienten im Tubiana-Stadium N im Dossier nicht adressiert. Dies ergibt sich aus der zuvor beschriebenen Abweichung des pU von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Kommentare zu den Endpunkten entfallen, da der pU in seinem Dossier keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien vorlegt (siehe nachfolgende Abschnitte).

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Aus der Abweichung des pU von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und der daraus resultierenden Fragestellung des pU ergibt sich zum einen,

dass ein Großteil von Modul 4 des Dossiers nicht für die Bewertung relevant ist, da vom pU irrelevante Fragestellungen adressiert werden. Zum anderen stellt der pU für relevante Fragestellungen keine Bewertung zur Verfügung.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und Analyse

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.4 und 4.2.5 des Dossiers.

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Ausführungen des pU zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise einschließlich der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene sind nachvollziehbar.

Statistische Methodik

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.5.3 bis 4.2.5.6 des Dossiers.

Meta-Analysen: Die im Dossier präsentierten Meta-Analysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Sensitivitätsanalysen: Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren: Die Mehrheit der im Dossier präsentierten Untersuchungen zu Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, da sie sich auf die Gesamtanalysen über alle Schweregrade beziehen. Eine Ausnahme bilden die Subgruppenanalysen nach Tubiana-Stadium, wobei die resultierende Analyse für Patienten im Stadium III oder IV die primäre Analyse der Nutzenbewertung (und damit keine Subgruppenanalyse im eigentlichen Sinn) darstellt. Daher wird die vom pU dargestellte Methodik zur Analyse von Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren nicht weiter kommentiert.

Indirekte Vergleiche: Der pU beschreibt im Dossier, dass ein adjustierter, indirekter Vergleich mit einem gemeinsamen Komparator nicht durchgeführt wird. Er begründet dies damit, dass mit dem zu bewertenden Medikament nur Studien gegen Placebo durchgeführt wurden, und dass es keine RCT gibt, in denen die operative Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur mittels PF mit Placebo verglichen werde. Eine solche Studie sei wegen der hohen Invasivität der Operation auch aus ethischen Gründen nicht vertretbar. Somit fehle der für die Durchführung des adjustierten indirekten Vergleichs notwendige Brückenkomparator. Ersatzweise führt der pU im Folgenden einen nichtadjustierten indirekten Vergleich deskriptiv durch. Nichtadjustierte indirekte Vergleiche stellen in der Regel jedoch keine valide Analysemethoden dar [22]. Evidenzbasierte Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich aus einem nichtadjustierten Vergleich allenfalls bei Vorliegen dramatischer Effekte ableiten. Der pU beschreibt kein methodisches Vorgehen, ob und wie ggf. vorliegende dramatische Effekte

interpretiert werden sollen. Dramatische Effekte lassen sich für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung aus dem vom pU vorgelegten nichtadjustierten indirekten Vergleich allerdings auch nicht ableiten (siehe Abschnitt 2.7.2.3.4).

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Für die Nutzenbewertung ergeben sich folgende Konsequenzen:

- Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen sind mit Ausnahme der Analysen nach Schweregrad (Tubiana-Stadium) nicht zu verwerten.
- Die Ergebnisse des nichtadjustierten indirekten Vergleichs sind als nicht valide anzusehen. Dramatische Effekte lassen sich für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung aus dem vom pU vorgelegten nichtadjustierten indirekten Vergleich nicht ableiten.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.1.2 sowie in Anhang 4-A bis 4-E des Dossiers.

Im Unterschied zu der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe 2.7.1) wählt der pU ausschließlich die PF als zweckmäßige Vergleichstherapie für das gesamte Anwendungsgebiet. Entsprechend beschränken sich die Recherchen des pU auf Studien zu Collagenase und zur PF. Die vom G-BA getroffene Einteilung des Therapiegebietes nach Erkrankungsstadium und die jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien werden von ihm bei der Informationsbeschaffung nicht berücksichtigt.

Die folgenden Ausführungen beziehen sich daher auf die Patientengruppe, bei denen die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie mit der des G-BA übereinstimmt (Tubiana-Stadium III und IV ohne Kontraindikation für PF).

2.7.2.3.1 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Collagenase war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese wurde vom pU auch durchgeführt.

Aus der formalen und inhaltlichen Prüfung ergaben sich folgende Mängel:

- Die Recherche wurde auf das Jahr 2010 eingeschränkt, wodurch Publikationen vor dem Jahr 2010 nicht erfasst werden.
- Als Folge davon werden im Flussdiagramm (Abbildung 1) und in der RIS-Datei „M4A_Informationsbeschaffung_Abschnitt4-6_RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ 2 relevante Publikationen angegeben; der resultierende Studienpool

(Tabelle 4-7) führt aber 6 Publikationen auf, die entsprechend nicht alle aus der bibliografischen Literaturrecherche stammen.

- Des Weiteren ist anzumerken, dass die Suchstrategie sehr viele Redundanzen aufweist und damit fehleranfällig ist, und dass eine Trunkierung des Freitextes „Dupuytren*“ als sinnvoll erachtet worden wäre.

Suche in Studienregistern

Die laut Dossiervorlage geforderte Suche in Studienregistern wurde vom pU durchgeführt.

Aus der formalen und inhaltlichen Prüfung ergaben sich folgende Mängel:

- In der Darstellung der Methodik der Suche in Studienregistern (Abschnitt 4.2.3.3) wird nur das ICTRP Search Portal angegeben; in Anhang 4-B werden aber korrekterweise alle laut Dossiervorlage geforderten Suchen in Studienregistern (ICTRP Search Portal, ClinicalTrials.gov, clinicalstudyresults.org) angegeben. Hier lässt sich ein Dokumentationsfehler vermuten.
- Eine Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für die Studienregistersuche ergab Abweichungen für das Studienregister ICTRP Search Portal (Angabe im Dossier: 11 Treffer; Überprüfung durch das Institut am 07.11.2011: 17 Treffer). Diese Abweichung war auch nicht durch den unterschiedlichen Suchzeitpunkt zu erklären.

Zusammenfassung und Konsequenzen

Aufgrund der identifizierten Mängel wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools seitens des Instituts eine Suche in ClinicalTrials.gov und dem ICTRP Search Portal durchgeführt. Weiterhin wurde mittels einer Suche in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Collagenase identifiziert. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.3.2 Studien zu indirekten Vergleichen

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU präsentiert im Dossier einen indirekten Vergleich zwischen Collagenase und PF. Zur Identifizierung von relevanten Studien zu indirekten Vergleichen ist gemäß Dossiervorlagen eine bibliografische Literaturrecherche gefordert. Diese wurde vom pU auch durchgeführt.

Aus der formalen und inhaltlichen Prüfung ergab sich folgender Mangel:

- Die MEDLINE- und EMBASE-Strategien weisen einen Verknüpfungsfehler auf. Es wurde offenbar vergessen, eine Zeile des Indikationsblocks in die ODER-Verknüpfung

aufzunehmen (MEDLINE: Zeile 7; EMBASE: Zeile 8). Nach Überprüfung der Plausibilität der Treffer besteht allerdings die Einschätzung, dass aufgrund der vielen Redundanzen in der Strategie diese Zeilenfehler keine Auswirkungen auf das Rechercheergebnis hatten.

Suche in Studienregistern

Die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (für indirekte Vergleiche) wurde vom pU durchgeführt.

Aus der formalen und inhaltlichen Prüfung ergaben sich folgende Mängel:

- Im ICTRP Search Portal wird eine NOT-Verknüpfung in der Strategie dargestellt, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten in diesem Register unterstützt wird. Eine Überprüfung am 09.11.2011 ohne diese NOT-Verknüpfung ergab aber die gleiche Trefferzahl wie in der Strategie angegeben. Dieser Mangel hat also keinen Einfluss auf das Ergebnis.

Zusammenfassung und Konsequenzen

Zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools wurde seitens des Instituts eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und dem ICTRP Search Portal durchgeführt. Dabei wurde eine nicht im Dossier des pU aufgelistete Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ISRCTN61718349) identifiziert. Der Registereintrag enthält jedoch keinen Verweis auf Publikationen zu dieser Studie, und solche wurden auch nicht anderweitig identifiziert. Es ergeben sich daher keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.3.3 Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU hat eine weitere bibliografische Literaturrecherche nach nichtrandomisierten Studien zur PF durchgeführt, um die Fragestellung „Identifikation von Studien zur Rezidivrate und Sicherheit der Behandlung“ zu beantworten.

Aus der formalen und inhaltlichen Prüfung ergaben sich folgende Mängel:

- Die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE sowie der Cochrane Library wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt. So wurde nach Endpunkten gesucht und das Ergebnis mit einer AND-Verknüpfung verbunden (z. B. MEDLINE-Suchstrategie, Zeile 19-26)
- In der EMBASE-Suchstrategie wurde eine AND-Verknüpfung vergessen (Zeile 45), wodurch mögliche Treffer in Kombination mit Collagenase nicht berücksichtigt werden.
- Bei der Dokumentation der Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche ergab die Prüfung umfangreiche Inkonsistenzen bei der Darstellung der Gesamtrefferzahl des

Selektionsprozesses, des Ergebnisses der Selektion im Flussdiagramm und in der textlichen Beschreibung.

Suche in Studienregistern

Der pU präsentiert keine Suche in Studienregistern nach weiteren Untersuchungen, sondern gibt an, dass er aus der in Anhang 4-B dokumentierten Suche in Studienregistern keine weiteren relevanten Untersuchungen identifizieren konnte. Der pU legt aber nicht explizit dar, die Suche und Selektion in Studienregistern auch im Hinblick auf nichtrandomisierte Studien zur PF durchgeführt zu haben.

Zusammenfassung und Konsequenzen

Aufgrund der identifizierten Mängel wird die Suche nach weiteren Untersuchungen als inadäquat eingestuft. Der Aufbau der Strategien ist nicht dazu geeignet, relevante Publikationen mit einer ausreichenden Sensitivität zu identifizieren. Da die Berücksichtigung von Begrifflichkeiten zu Endpunkten (z. B. MEDLINE-Suchstrategie, Zeile 19-26) im Titel, Abstract oder in kontrolliertem Vokabular zumeist nicht vollständig bzw. regelhaft selten beschrieben wird [23], kann eine solche Suche bereits aus grundsätzlichen Überlegungen nicht als vollständig eingeschätzt werden. Da der pU zudem die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen nicht auf die interessierende Fragestellung (Vergleich Collagenase vs. PF bei Patienten mit Tubiana-Stadium III oder IV) ausgerichtet hat, sind die Darlegungen des pU zu weiteren Untersuchungen insgesamt nicht zu verwerten, und auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des zugehörigen Studienpools wurde verzichtet.

2.7.2.3.4 Studienpool

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1 sowie in Anhang 4-D und 4-E des Dossiers.

Aus den in Abschnitt 2.7.2.3.1, 2.7.2.3.2 und 2.7.2.3.3 beschriebenen Schritten zur Informationsbeschaffung wurde für keine der 4 Fragestellungen (Vergleich Collagenase vs. unterschiedliche Therapien je nach Tubiana-Stadium) eine relevante Studie identifiziert. Dies ist wie folgt begründet:

Zur ersten Fragestellung (Collagenase vs. keine Therapie bei Patienten mit Tubiana-Stadium N) hat der pU keine Bewertung durchgeführt. Der pU stimmt bei dieser Fragestellung nicht mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie überein. Die vom pU aufgeführten placebokontrollierten Studien können nicht zur Bewertung herangezogen werden, weil Patienten im Stadium N nicht eingeschlossen wurden.

Zur zweiten und vierten Fragestellung (Collagenase vs. PNF bei Patienten mit Tubiana-Stadium N/I-II bzw. Patienten mit Tubiana-Stadium III oder IV, bei denen eine Kontraindikation für eine PF vorliegt) hat der pU ebenfalls keine Bewertung durchgeführt. Die Studienliste des pU enthielt auch keine Studien zu diesem Vergleich.

Bei der dritten Fragestellung (Patienten mit Tubiana-Stadium III oder IV ohne PF-Kontraindikation) stimmt die vom pU herangezogene Vergleichstherapie mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie überein (PF). Der pU legt keine direkt vergleichenden Studien zu dieser Fragestellung vor, führt jedoch einen indirekten Vergleich zwischen Collagenase und der PF über alle Schweregrade durch und adressiert die interessierende Gruppe (Tubiana-Stadium III oder IV) mittels Subgruppenanalysen. Für diesen indirekten Vergleich identifiziert der pU keine RCT, in denen die PF mit Placebo (bzw. einer Scheinintervention) verglichen wurde, sodass ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich ist. Für den vom pU durchgeführten nichtadjustierten indirekten Vergleich hat der pU 3 RCT zur PF identifiziert, wovon allerdings nur einer Aussagen zur interessierenden Patientengruppe (Tubiana-Stadium III und IV) zu entnehmen sind. Dabei handelt es sich allerdings nur um Ergebnisse zu einem einzelnen Endpunkt (postoperative Restkontraktur, gemessen als TPED = total passive extension deficit), der in den Studien mit Collagenase nicht erhoben wurde und aus dem sich weder Aussagen zum Nutzen (z. B. zur Funktionsfähigkeit) noch zum Schaden ableiten lassen. Dramatische Effekte lassen sich aus dem nichtadjustierten indirekten Vergleich, auch zu anderen Endpunkten, nicht ableiten. Zusätzlich zum genannten nichtadjustierten indirekten Vergleich aus den RCT stellt der pU die Ergebnisse nichtrandomisierter Studien zur PF dar, um Aussagen zur Rezidivrate und zur Komplikationsrate zu erhalten. Die zugehörige Recherche des pU ist jedoch ungeeignet (siehe Abschnitt 2.7.2.3.3). Dessen ungeachtet stellt der pU die Ergebnisse auch nicht beschränkt auf oder separat für die interessierende Patientengruppe (Tubiana-Stadium III und IV) dar. Insgesamt liegt damit für die vierte Fragestellung weder eine relevante Studie vor, noch ist der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich zu verwerten.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Es liegen keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich.

2.7.2.4 Ergebnisse

Da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, sind auch die Ausführungen des pU zu Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen weitere Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzialen, Population, etc.

Für die Nutzenbewertung ergibt sich daraus die Konsequenz, dass keine Ergebnisse vorliegen, aus denen sich ein Zusatznutzen von Collagenase gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie ableiten ließe.

2.7.2.5 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.5.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.4.1 des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm herangezogenen Studien zu der von ihm bearbeiteten Fragestellung (Vergleich Collagenase mit PF im gesamten Anwendungsgebiet). Diese sind für die interessierenden Fragestellungen (Vergleich Collagenase mit der vom G-BA je nach Tubiana-Stadium festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie) irrelevant.

Für die Nutzenbewertung ergibt sich daraus die Konsequenz, dass die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zu verwerten sind.

2.7.2.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen auf die von ihm herangezogenen Studien zu der von ihm bearbeiteten Fragestellung (Vergleich Collagenase mit PF im gesamten Anwendungsgebiet). Der pU beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen für Collagenase in der Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur für das gesamte Anwendungsgebiet.

Für die interessierenden Fragestellungen (Vergleich Collagenase mit der vom G-BA je nach Tubiana-Stadium festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie) liegen jedoch keine relevanten Studien vor, so dass sich auch kein Beleg für einen Zusatznutzen ergibt.

Für die Nutzenbewertung ergibt sich insgesamt die Konsequenz, dass die Angaben des pU zur Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nicht zu verwerten sind.

2.7.2.6 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.6.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.1 des Dossiers.

Der pU legt einen nichtadjustierten indirekten Vergleich vor und begründet diese Methode mit dem Mangel an (1) direkt vergleichenden Studien und (2) einem fehlenden

Brückenkomparator in den von ihm identifizierten Studien zur Vergleichstherapie. Diesem Begründungsansatz kann im Grundsatz gefolgt werden, wobei darauf hinzuweisen ist, dass ein nichtadjustierter indirekter Vergleich in der Regel keine valide Methode zum Nachweis eines Zusatznutzens darstellt und nur in Ausnahmefällen (dramatischer Effekt) als Hinweis auf einen Effekt gewertet werden kann. Darüber hinaus hat der pU diesen nichtadjustierten indirekten Vergleich zwischen Collagenase und PF nicht auf die interessierende Patientengruppe ausgerichtet, und für diese liegt auch keine relevante Studie vor. Auf eine Kommentierung der Begründung im Detail wurde daher verzichtet.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.6.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Der pU zieht nichtrandomisierte Studien für die Bewertung der Endpunkte Rezidivrate und Komplikationen heran. Die zugehörige Bewertung ist aus den in den Abschnitten 2.7.2.3.3 und 2.7.2.3.4 genannten Gründen jedoch nicht verwertbar. Auf eine detaillierte Kommentierung der Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter Studien wurde daher verzichtet.

Insgesamt ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.6.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wird keine solche Begründung abgegeben.

2.7.2.6.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.5.4 des Dossiers.

Es werden keine Angaben zur Verwendung von Surrogatendpunkten gemacht.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

3 Kosten der Therapie

Der pU weicht von den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien, welche nach Schwere der Krankheit variieren, erheblich ab. Der pU macht daher unvollständige Angaben.

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Definition der Zielpopulation erfolgt entsprechend der Fachinformation, d. h. Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur mit tastbarem Strang.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU stellt Collagenase für Patienten, die in die Zielpopulation fallen, eine Alternative zu den bereits existierenden Behandlungsverfahren dar.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht davon aus, dass derzeit 1,34 bis 1,9 Millionen Personen mit einer Dupuytren'schen Kontraktur in Deutschland leben, d. h. 1,7 bis 2,4 % der Gesamtbevölkerung. Hierbei stützt er sich auf 2 Quellen [24,25]. Der pU gibt daneben auch europäische Prävalenzzahlen an, weist aber gleichzeitig auf die starke Varianz in der Krankheitshäufigkeit aufgrund unterschiedlicher Krankheitsdefinitionen hin. So variiert die Prävalenz zwischen 3,9 % (UK [26]) und 18 % (Frankreich [27]). Aus Sicht des Instituts existieren keine verlässlichen Zahlen für die Prävalenz der Dupuytren'schen Kontraktur in Deutschland. Die wissenschaftliche Literatur stützt sich nach wie vor maßgeblich auf die Studie von Beck [28] aus dem Jahre 1954, welche eine Prävalenz von 2,39 % angibt. Die Angaben von Beck [28] können aus Sicht des Instituts aus mehreren Gründen nicht auf die deutsche Gesamtbevölkerung übertragen werden. 1) In der Erhebung wurden nur Männer berücksichtigt. 2) Ca. 80 % der in die Studie eingeschlossenen Bevölkerung bestand aus Zechenangehörigen. Die oft zitierte Prävalenz von 2,39 % bezieht sich nur auf diese Berufsgruppe. Insgesamt ist auch die Erhebungsmethode nicht ausreichend beschrieben. In Anbetracht dieser Mängel beurteilt das Institut diese Daten als nicht verlässlich, geht aber mangels anderer Daten davon aus, dass sie eine Annäherung an den wahren Wert darstellen.

Aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsdefinition und der großteils ungeklärten Ätiologie der Dupuytren'schen Kontraktur können aus Sicht des Institutes auch die europäischen Daten zur Prävalenz nicht ohne Weiteres auf Deutschland übertragen werden.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU gibt für die Änderung der „Gesamtfallprävalenz in der Gesamtbevölkerung“ innerhalb der nächsten 5 Jahre eine moderate Erhöhung zwischen 0,31 % und 1,65 % aufgrund der steigenden Lebenserwartung und des Wachstums der Altersgruppen der über 40-Jährigen um 1,84 % bzw. über 50-Jährigen um 9,95 % an. Das Institut kann die Angaben anhand der angegebenen Quelle nicht nachvollziehen. Da jedoch das Risiko einer Neuerkrankung mit dem Alter steigt, ist, bedingt durch das demografische Altern der Bevölkerung, eine Erhöhung der Prävalenz anzunehmen.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Da Daten zur Prävalenz und Inzidenz der Dupuytren'schen Kontraktur in Deutschland, sowie zur Unterteilung in die verschiedenen Schweregrade bzw. Ausprägungen fehlen, hat der pU sowohl eine Expertise zur Ermittlung der Anzahl chirurgischer Leistungen zur Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur in der GKV in Auftrag gegeben [29] als auch eine Delphi-Studie durchführen lassen [11], um als Näherungswert die Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten in Anschlag bringen zu können.

Diese Expertise berechnet die Zahl der jährlich behandelten Patienten aus der Zahl der a) stationären chirurgischen Eingriffe und b) der Zahl der ambulanten und belegärztlichen Eingriffe. Die Angaben in der Expertise zur Herleitung der Zahl der ambulanten Eingriffe bzw. die Quelle für die Rohdaten sind für das Institut nicht nachvollziehbar. Neben der mangelnden Nachvollziehbarkeit zeichnet sich die Expertise durch mehrere Mängel aus:

- Die Expertise enthält keinerlei Quellen- oder Literaturangaben, die Angaben zur Herkunft der Daten sind nicht ausreichend, um deren Ursprung zu identifizieren.
- Die in der Expertise mehrfach erwähnten Anlagen wurden nicht eingereicht.
- Die Angaben in der Expertise sind teilweise augenscheinlich falsch, z. B. wurden die OPS-Codes für Gelenk- und Knochenersatz angeführt (OPS 5-820) anstelle der OPS-Codes für Operationen an Faszien der Hohlhand und der Finger (OPS 5-842)

Weiterhin muss bei der Bestimmung der GKV-Zielpopulation beachtet werden, dass das zu bewertende Arzneimittel nur anwendbar ist bei Patienten mit der Verlaufsform tastbarer Strang. Der pU hat weder zur Aufteilung in die unterschiedlichen Schweregrade der Krankheit noch zum Anteil der Patienten mit tastbarem Strang öffentlich zugängliche Statistiken eingereicht. Stattdessen beauftragte der pU eine Delphi-Befragung, welche den Anteil der Patienten mit der Verlaufsform „tastbarer Strang“ auf 53,5 % schätzt. Diese Delphi-Studie umfasst lediglich wenige niedergelassene Ärzte (N = 8 für diese Frage). Wie von der Studie eingeräumt ist die Unsicherheit in dieser Schätzung groß. Zudem ist aus Sicht des Instituts zusätzlich die Einbeziehung von stationär arbeitenden Ärzten angezeigt.

Anhand der ermittelten Daten zur Gesamtzahl der chirurgischen Eingriffe, und des Anteils der Patienten mit tastbarem Strang errechnet der pU 19 153 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Für die Therapie mit Collagenase kommen auch die Patienten mit Tubiana-Stadium N in Frage, die derzeit nicht chirurgisch behandelt werden. Diese Patientengruppe ist hier nicht berücksichtigt, so dass es sich bei den Angaben des pU um eine Unterschätzung der GKV-Patienten in der Zielpopulation handeln muss.

Bewertung

Wie oben beschrieben, können die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten, die ambulant bzw. belegärztlich aufgrund einer Dupuytren'schen Kontraktur behandelt wurden, nicht nachvollzogen werden. Nach Ansicht des Instituts wird die Fasziektomie hauptsächlich stationär durchgeführt. Auch wenn dem Institut die Zahl der ambulant durchgeführten perkutanen Nadelfasziotomien nicht bekannt ist, scheint die ambulante operative Behandlung aufgrund der derzeitigen Vergütungsstrukturen im GKV-System eher einen geringen Anteil an der Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur zu haben. Jedoch fehlt hierzu aktuelles Datenmaterial.

Die Bestimmung der Zahl der Operationen nach Art des Eingriffs bzw. Diagnose in Deutschland, insbesondere der Anteil der ambulanten Operationen, mit öffentlich zugänglichen Quellen ist aus Sicht des Instituts schwierig [30]. Laut DRG-Statistik gab es 2009 ca. 14 000 vollstationäre Eingriffe mit dem relevanten OPS-Code 5-842 [31]. Es ist jedoch einschränkend anzumerken, dass der OPS-Code 5-842 alle Fasziektomien bzw. Fasziotomien abdeckt, die zweckmäßige Vergleichstherapie jedoch lediglich die partielle Fasziektomie bzw. perkutane Nadelfasziotomie ist. Eine weitere Aufteilung, z. B. welcher Anteil davon auf die perkutane Nadelfasziotomie entfällt, geht aus dieser Statistik nicht hervor. Als Anhaltspunkt kann dienen, dass in den Niederlanden die Fasziektomie 87 % aller Eingriffe bei einer Dupuytren'schen Kontraktur ausmacht bzw. die Statistik für England 91 % aller Eingriffe wegen einer Dupuytren'schen Kontraktur als Fasziektomie bezeichnet [32,33], wobei die Übertragbarkeit klinischer Kennziffern aus dem Ausland immer nur bedingt gegeben ist (s. o.). Die Zahl der ambulant und belegärztlich durchgeführten Operationen konnte durch das Institut nicht geschätzt werden.

Dazu, wie viele Personen mit einer Dupuytren'schen Kontraktur sich im noch nicht therapiebedürftigen Tubiana-Stadium N befinden, gibt es in Deutschland keine Zahlen. Da weiterhin auch nicht bekannt ist, in welchem Zeitraum diese Personen therapiebedürftig werden können, kann das Institut zu diesem Pool an Personen, die aktuell für die Therapie mit Collagenase infrage kommen oder sich zukünftig einer Operation unterziehen, keine Angaben machen.

3.1.4 Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU gibt die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen mit 19 153 an. Er nimmt hierbei keine weitere Aufteilung nach Tubiana-Stadium vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Collagenase auf Basis der Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitte 2.5, 2.7.2.5.2).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU weicht von den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien ab. Lediglich für die Patientengruppe in den Tubiana-Stadien III und IV verwendet der pU die korrekte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Das zu bewertende Arzneimittel wird ambulant durch eine Injektion verabreicht, wobei immer nur ein Strang auf einmal behandelt werden darf. Die Fach- und Gebrauchsinformation empfiehlt nicht mehr als 3 Behandlungen pro Strang in 4-wöchigem Abstand. Erfahrungen über mehr als 3 Injektionen pro Strang bzw. mehr als 8 Injektionen pro Patient existieren laut Fach- und Gebrauchsinformation nicht. Die Behandlungsdauer hängt somit nicht nur vom Ansprechen des Patienten, sondern auch von der Schwere seiner Erkrankung ab. Da der pU keine Zahlen hinsichtlich der Prävalenz verschiedener Schweregrade bzw. Ausprägungen in Deutschland angegeben hat und die vom pU angeführten Quellen unvollständig bzw. unzureichend sind [34,35], können die Angaben des pU – 1,99 Behandlungen pro Patient pro Jahr für Collagenase – durch das Institut nicht bewertet werden.

Die Angaben zu den Behandlungstagen pro Patient pro Jahr für die partielle Fasziektomie sind in ihrer Größenordnung plausibel. Angaben zur Behandlungsdauer für die perkutane Nadelfasziotomie, die vom G-BA geforderte zweckmäßige Vergleichstherapie bei den Tubiana-Stadien I-II und gegebenenfalls bei Tubiana-Stadien III-IV fehlen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU für den Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels pro Anwendung – 1 Durchstechflasche je Injektion – sind plausibel. Der Verbrauch pro Patient hängt jedoch nicht nur vom Ansprechen des Patienten, sondern auch von der Schwere seiner Erkrankung ab. Da belastbare Zahlen hinsichtlich der Prävalenz verschiedener Schweregrade bzw. Ausprägungen in Deutschland vom pU nicht angegeben wurden und die vom pU auf Deutschland übertragenen Quellen unvollständig bzw. unzureichend sind [34,35], können die Angaben des pU über den Jahresdurchschnittsverbrauch – 1,99 Durchstechflaschen pro Patient – durch das Institut nicht bewertet werden. Laut Fach- und Gebrauchsinformation sind die klinischen Erfahrungen auf bis zu 8 Injektionen pro Patient beschränkt, das bedeutet max. 8 Durchstechflaschen pro Patient.

Bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien handelt es sich um chirurgische Eingriffe, deren Aufwand („Verbrauch“ im Sinne der Dossierbewertung ist hier nicht adäquat) von der

Ausprägung der Erkrankung abhängt. Die Angaben des pU hierzu sind nur bedingt nachvollziehbar bzw. unvollständig.

3.2.3 Kosten

Die Kosten für Collagenase werden vom pU entsprechend der Leistung in der Lauer-Taxe dargestellt und die Rabatte entsprechend den gesetzlichen Vorgaben abgezogen. Für eine Durchstechflasche 0,9 mg Collagenase entstehen für die GKV Kosten in Höhe von 1000,79 Euro. Die Angaben sind plausibel.

Die Kosten für die partielle Fasziektomie werden vom pU berechnet indem er ein gewichtetes Mittel der Kosten für Operationen im ambulanten und im stationären Sektor angibt. Für die ambulanten bzw. belegärztlich ambulanten Operationen gibt der pU einen Durchschnittswert von 788,70 Euro pro OP für das Jahr 2009 an. Diese Zahl stammt aus der vom pU in Auftrag gegebenen Expertise [29], welche das Institut in weiten Teilen nicht nachvollziehen kann (siehe Abschnitt 3.1). Die Kosten der stationär erbrachten Operation gibt der pU mit 2339,97 Euro an, sie stammt laut pU aus „Bechmarking-Datenbanken mit ‚Echtfile‘-Daten der Abrechnungen von 1899 Fällen aus 171 deutschen Krankenhäusern“. Der vom pU eingereichte einseitige Ausdruck einer Auswertung der genannten Datenbank ist für das Institut ebenfalls nicht nachvollziehbar. Daher können die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie durch das Institut nicht bewertet werden. Als Richtwert ist dem Institut jedoch eine neuere Studie zu den Kosten der stationären Behandlung der Diagnose Dupuytren'sche Kontraktur in Deutschland bekannt, welche die Kosten auf ca. 3100 Euro beziffert [36,37]. Somit liegt nach Ansicht des Instituts keine Überschätzung durch den pU vor.

Das Institut gibt zu bedenken, dass für Personen im Tubiana- Stadium N, die für eine Behandlung mit Collagenase infrage kommen, derzeit keine Operationskosten anfallen, da diese Personen nicht chirurgisch behandelt werden. Wenn dies in die Betrachtung einbezogen wird, wie hoch die durchschnittlichen Kosten je Person mit Dupuytren'scher Kontraktur für die derzeitigen zweckmäßigen Vergleichstherapien liegen, müsste sich der vom pU angegebene Wert reduzieren.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Angaben des pU hierzu sind plausibel. Bei den Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt eine leichte Überschätzung durch den pU vor (ca. 260 Euro pro Patient), da der pU potenzielle Krankengeldzahlungen zu den notwendigen GKV-Leistungen zählt. Diese sind vom Dossier nicht als zusätzlich notwendige Leistungen vorgesehen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt die Jahrestherapiekosten pro Patient für Collagenase mit 2085,17 Euro und für die partielle Fasziektomie mit 2087,58 Euro an. Daraus ergeben sich Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt in Höhe von 39 937 261 Euro für Collagenase und in Höhe von

39 983 420 Euro für die partielle Fasziektomie. Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für Collagenase beruhen auf 2 Faktoren, welche nur bedingt bzw. nicht durch das Institut nachvollziehbar sind. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient beruhen auf der Annahme einer mittleren Behandlung von 1,99 Injektionen pro Patient. Die Zahl der Injektionen wird bestimmt durch das Ansprechen des Patienten sowie den Schweregrad bzw. die Ausprägung der Erkrankung, über welche keine ausreichenden Angaben existieren. Laut Fach- und Gebrauchsinformation sind die klinischen Erfahrungen auf bis zu 8 Injektionen pro Patient beschränkt. Der zweite Faktor beruht auf der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation, welche wie oben ausgeführt, nicht nachvollzogen werden kann.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass der Versorgungsanteil bis zum Jahre 2015 auf 50 % aller Patienten steigt. Die Argumentation des pU für diese Einschätzung ist nicht nachvollziehbar.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Für die Bewertung ergeben sich 2 Konsequenzen.

- 1) Die Zahl der Patienten, die für eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel infrage kommen lässt sich aufgrund der ungenügenden Angaben des pU nicht bewerten. Eine Richtgröße sieht das Institut in der Zahl der jährlichen, vollstationären Eingriffe mit dem relevanten OPS-Code 5-842 (im Jahre 2009 ca. 14 000). Diese Zahl berücksichtigt allerdings nicht, a) dass für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein tastbarer Strang vorhanden sein muss, b) dass Patienten in Zukunft möglicherweise eine höhere bzw. frühere Behandlungsneigung aufweisen, da das zu bewertende Arzneimittel u. U. als schonender als ein vollstationärer Eingriff wahrgenommen wird, c) Patienten, die ambulant bzw. belegärztlich therapiert werden und d) eine Unterteilung der behandelten Patienten nach Tubiana-Stadium.
- 2) Die Jahrestherapiekosten für die GKV pro Patient hängen von dem Schweregrad bzw. der Ausprägung der Erkrankung bzw. Zahl der zu behandelnden Stränge sowie dem Ansprechen des Patienten ab. Die vom pU angegebene Größe von durchschnittlich 1,99 Injektionen pro Patient kann nicht nachvollzogen werden. Laut Fach- und Gebrauchsinformation sind die klinischen Erfahrungen auf bis zu 8 Injektionen pro Patient beschränkt, also ca. das Vierfache der vom pU geschätzten mittleren Behandlungsdauer und somit ca. das Vierfache der vom pU geschätzten Jahrestherapiekosten. Dies stellt eine Obergrenze für die Jahrestherapiekosten mit dem zu bewertenden Arzneimittel dar.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulteilen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in den Abschnitten 2.1 bis 2.4 des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Bei den allgemeinen Angaben zum Arzneimittel beschreibt der pU nachvollziehbar den Wirkmechanismus von Collagenase und stellt diesem eine Zusammenfassung anderer Behandlungsmöglichkeiten der Dupuytren'schen Kontraktur gegenüber. Für die Nutzenbewertung ergibt sich hieraus keine Konsequenz.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Der pU stellt neben dem für Deutschland gültigen Anwendungsgebiet auch den internationalen Zulassungsstatus dar. Es lagen Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Als Konsequenz für die Nutzenbewertung ergab sich, dass gemäß Dossievorlagen eine bibliografische Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel erforderlich war.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 3.4 des Dossiers.

Die Angaben des pU zur qualitätssichernden Anwendung sind nachvollziehbar. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Mikrobielle Collagenase aus *Clostridium histolyticum* ist zugelassen zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei Patienten mit einem tastbaren Strang.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für keine Patientengruppe ein Beleg für einen Zusatznutzen von Collagenase im Vergleich zu der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Tabelle 3: Collagenase: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet von Collagenase Aufteilung nach Tubiana-Stadien der Dupuytren'schen Kontraktur	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Stadium N (tastbare Knoten oder Stränge, keine Kontraktur)	Keine Therapie	Zusatznutzen nicht belegt
Stadien N/I, I und II (Kontraktur $\leq 90^\circ$)	Perkutane Nadelfasziotomie	Zusatznutzen nicht belegt
Stadien III und IV (Kontraktur $> 90^\circ$)	Partielle Fasziektomie	Zusatznutzen nicht belegt
Stadien III und IV (Kontraktur $> 90^\circ$), mit Kontraindikation für PF	Perkutane Nadelfasziotomie	Zusatznutzen nicht belegt
PF: partielle Fasziektomie		

Über den Zusatznutzen entscheidet der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Die Zahl der Patienten die für eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel infrage kommen bzw. einen Zusatznutzen haben, lässt sich aufgrund der ungenügenden Angaben des pU nicht bewerten. Eine Richtgröße sieht das Institut in der Zahl der jährlichen, vollstationären Eingriffe mit dem relevanten OPS-Code 5-842 (im Jahre 2009 ca. 14 000). Diese Zahl berücksichtigt allerdings nicht, a) dass für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein tastbarer Strang vorhanden sein muss, b) dass Patienten in Zukunft möglicherweise eine höhere bzw. frühere Behandlungsneigung aufweisen, da das zu bewertende Arzneimittel u. U. als schonender als ein vollstationärer Eingriff wahrgenommen wird und c) Patienten, die ambulant bzw. belegärztlich therapiert werden, und d) eine Unterteilung der behandelten Patienten nach Tubiana-Stadium.

Tabelle 4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten in der GKV	Kommentar des Instituts	
Collagenase	*Zielpopulation gesamt (definiert vom pU als erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbaren Strang)	19 153 [†]	Die Herleitung des pU zur Zielpopulation kann vom Institut nicht nachvollzogen werden. Dabei differenziert der pU auch nicht nach Tubiana-Stadien. Eine Richtgröße sieht das Institut in der Zahl der jährlichen vollstationären Eingriffe mit dem relevanten OPS-Code 5-842 (im Jahre 2009 ca. 14 000). Diese Zahl ist jedoch mit hoher Unsicherheit behaftet und nur bedingt aussagekräftig. Außerdem stellt diese Zahl eine Unterschätzung der GKV-Patienten in der Zielpopulation dar, die für Collagenase in Frage kommen, da die Patientengruppe Tubiana-Stadium N vom pU nicht berücksichtigt wurde.	
	davon:	1) Keine Kontraktur (Tubiana-Stadium N)		keine aussagekräftigen Angaben im Dossier
		2) Geringere Krankheitsschwere (Tubiana-Stadium N/I, I und II)		keine aussagekräftigen Angaben im Dossier
		3) Höhere Krankheitsschwere (Tubiana-Stadium III und IV)		keine aussagekräftigen Angaben im Dossier
	davon: 3a) Kontraindikationen perkutane Nadelfasziotomie	keine aussagekräftigen Angaben im Dossier		
<p>Bezeichnungen markiert mit Ziffern 1 bis 3: Subpopulationen, die sich aus den Vorgaben des G-BA für die zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben.</p> <p>Bezeichnungen markiert mit *: Definition der Patientenpopulation laut pU.</p> <p>†: Angaben des pU; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer.</p>				

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Kosten für die Jahrestherapie pro Patient hängen von dem Schweregrad bzw. der Zahl der zu behandelnden Stränge sowie dem Ansprechen des Patienten ab. Die vom pU angegebene Größe von durchschnittlich 1,99 Injektionen pro Patient kann nicht nachvollzogen werden. Laut Fach- und Gebrauchsinformation sind die klinischen Erfahrungen auf 8 Injektionen pro Patient beschränkt, also ca. das Vierfache der vom pU geschätzten mittleren Behandlungsdauer. Dadurch ergibt sich eine fach- und gebrauchsgetriebene Obergrenze bei den Behandlungskosten.

Die Herleitung der Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den pU kann nicht nachvollzogen werden. Zudem werden nicht alle vom GBA benannten Vergleichstherapien durch den pU abgedeckt. Daher können die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie durch das Institut nicht bewertet werden. Als Richtwert ist dem Institut jedoch eine neuere Studie zu den Kosten der stationären Behandlung der Diagnose Dupuytren'sche Kontraktur bekannt, welche die Kosten auf ca. 3100 Euro beziffert [36,37]. Somit liegt nach Ansicht des Instituts durch den pU keine Überschätzung vor. Diese Schätzung differenziert die Patienten jedoch nicht nach Tubiana-Stadium.

Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Kommentar des Instituts	
Collagenase	*Zielpopulation gesamt (definiert vom pU als erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbaren Strang)	2085,17 [†]	Laut Fach- und Gebrauchsinformation sind die klinischen Erfahrungen auf 8 Injektionen pro Patient beschränkt, also ca. das 4-fache der vom pU geschätzten mittleren Behandlungsdauer. Dadurch ergibt sich eine fach- und gebrauchsgetriebene Obergrenze bei den Behandlungskosten. Das Institut gibt zu bedenken, dass die Durchschnittsberechnung des pU falsch zu hoch liegt, wenn auch die Patientengruppe, die im Tubiana-Stadium N für die Behandlung mit Collagenase in Frage kommt, einbezogen wird, da für diese Patienten derzeit keine Kosten anfallen.	
	davon:	1) Keine Kontraktur (Tubiana-Stadium N)		keine aussagekräftigen Angaben im Dossier
		2) Geringere Krankheitsschwere (Tubiana-Stadium N/I, I und II)		keine aussagekräftigen Angaben im Dossier
		3) Höhere Krankheitsschwere (Tubiana-Stadium III und IV)		keine aussagekräftigen Angaben im Dossier
	davon:	3a) Kontraindikationen perkutane Nadelfasziotomie	davon:	
<p>Bezeichnungen markiert mit Ziffern 1 bis 3: Subpopulationen, die sich aus den Vorgaben des G-BA für die zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben. Bezeichnungen markiert mit *: Definition der Patientenpopulation laut pU. †: Angaben des pU; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer.</p>				

Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für die zweckmäßigen Vergleichstherapien pro Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Kommentar des Instituts
Der pU verwendet als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Zielpopulation ausschließlich die partielle Fasziektomie	*Zielpopulation gesamt (definiert vom pU als erwachsene Patienten mit einer Dupuytren'schen Kontraktur mit einem tastbaren Strang)	2087,58 [†]	Die Herleitung des pU zur Zielpopulation kann vom Institut nicht nachvollzogen werden. Des Weiteren differenziert der pU nicht nach Tubiana-Stadien. Als Richtwert ist dem Institut jedoch eine neuere Studie zu den Kosten der stationären Behandlung der Diagnose Dupuytren'schen Kontraktur bekannt, welche die Kosten auf ca. 3100 Euro beziffert.
1) Keine Therapie	davon: 1) Keine Kontraktur (Tubiana-Stadium N)	keine aussagekräftigen Angaben im Dossier	
2) Perkutane Nadelfasziotomie	2) Geringere Krankheitsschwere (Tubiana-Stadium N/I, I und II)	keine aussagekräftigen Angaben im Dossier	
3) Partielle Fasziektomie	3) Höhere Krankheitsschwere (Tubiana-Stadium III und IV)	keine aussagekräftigen Angaben im Dossier	
3a) Perkutane Nadelfasziotomie	davon: 3a) Kontraindikation gegen partielle Fasziektomie	keine aussagekräftigen Angaben im Dossier	
<p>Bezeichnungen markiert mit Ziffern 1 bis 3: Subpopulationen, die sich aus den Vorgaben des G-BA für die zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben.</p> <p>Bezeichnungen markiert mit *: Definition der Patientenpopulation laut pU.</p> <p>[†] Angaben des pU; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer.</p>			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen:

„Gemäß der Fachinformation muss Xiapex von einem in der richtigen Anwendung des Arzneimittels geschulten Arzt mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der Dupuytren’schen Kontraktur angewendet werden. Ärzten steht ein Schulungsprogramm zur Verfügung, das eine sichere Positionierung der Injektion sicherstellen soll. Weiterhin soll die Möglichkeit von injektionsbedingten unerwünschten Ereignissen auf ein Minimum reduziert und über die erwarteten und potenziellen Risiken in Verbindung mit der Behandlung informiert werden. Das Schulungsprogramm umfasst die folgenden Komponenten:

- *Injektionstechnik und Dosisintervall*
- *Die zu verwendenden Volumina für die Rekonstitution und die Injektion unter Berücksichtigung der Unterschiede für Metacarpophalangeal- bzw. proximale Phalangeal-Gelenke*
- *Erkennung und Behandlung von schweren, immunvermittelten Reaktionen einschließlich Anaphylaxie*
- *Information zum Blutungsrisiko bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen einschließlich solcher, die gleichzeitig eine antikoagulierende Therapie erhalten*
- *Information über das potenzielle Risiko einer Kreuzreaktivität für Matrix-Metalloproteinasen, einschließlich Entwicklung eines Knochen-Muskel-Syndroms und Verschlechterung/Auftreten von Autoimmunerkrankungen*
- *Erinnerung an die Notwendigkeit, unerwünschte Ereignisse einschließlich von Medikationsfehlern zu melden*
- *Notwendigkeit, den Patienten über die Zeichen und Symptome in Verbindung mit der Behandlung aufzuklären und zu informieren, wann eine ärztliche Beratung einzuholen ist*
- *Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Gebrauchsinformation*

Es darf jeweils nur ein Strang behandelt werden. Falls die Erkrankung zu mehrfachen Kontrakturen geführt hat, muss die Behandlung jedes einzelnen Stranges nacheinander erfolgen. Die Erfahrung aus klinischen Studien mit Xiapex ist derzeit auf bis zu 3 Injektionen pro Strang und bis zu 8 Injektionen insgesamt beschränkt. Zwischen 2 Injektionen sollte ein

Zeitraum von 4 Wochen liegen. Die Patienten werden angewiesen, ihren Arzt am Tag nach der Injektion zur Untersuchung der behandelten Hand und für die Fingerstreckung aufzusuchen.

Bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen oder Patienten, die Antikoagulanzen einnehmen, muss Xiapex mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten, die bis zu 7 Tage vor der Xiapex-Injektion Antikoagulantien eingenommen (mit Ausnahme von bis zu 150 mg Acetylsalicylsäure täglich) oder bis zu 14 Tage vor der Injektion Tetrazyklin-Antibiotika erhalten haben, ist die Behandlung von Xiapex nicht empfohlen. Reste der rekonstituierten Xiapex-Lösung müssen nach der Injektion verworfen werden und dürfen nicht mit anderen Resten vermischt werden. Die Ärzte müssen Arzneimittel bereithalten, die im Falle einer systemischen allergischen Reaktion verabreicht werden können. Es gibt keine abweichende Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen, da alle Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur und tastbaren Strang einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen haben. “

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 02.09.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-08-04.pdf.
3. Pfizer Specialty Care. Xiapex Trainingshandbuch für die Injektion [unveröffentlicht]. 2010.
4. Tubiana R. Evaluation of deformities in Dupuytren's disease. Ann Chir Main 1986; 5(1): 5-11.
5. Tubiana R. Surgical Treatment. In: Tubiana R (Ed). The Hand. Philadelphia: Saunders; 1999. S. 451-483. (Band IV).
6. Badois FJ, Lermusiaux JL, Masse C, Kuntz D. Non-surgical treatment of Dupuytren disease using needle fasciotomy. Rev Rhum Engl Ed 1993; 60(11): 692-697.
7. Vigroux JP, Valentin P. A natural history of Dupuytren's contracture treated by surgical fasciectomy: the influence of diathesis (76 hands reviewed at more than 10 years). Ann Chir Main Memb Super 1992; 11(5): 367-374.
8. Van Rijssen AL, Gerbrandy FS, Ter Linden H, Klip H, Werker PM. A comparison of the direct outcomes of percutaneous needle fasciotomy and limited fasciectomy for Dupuytren's disease: a 6-week follow-up study. J Hand Surg Am 2006; 31(5): 717-725.
9. Van Rijssen AL, Ter Linden H, Werker PM. 5-year results of randomized clinical trial on treatment in Dupuytren's disease: percutaneous needle fasciotomy versus limited fasciectomy. Plast Reconstr Surg 07.10.2011 [Epub ahead of print].
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelneuordnungsgesetz - AMNOG). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(67): 2262-2277.
11. Advanced Medical Services. Delphi-Befragung zu wichtigen epidemiologischen Eckdaten der Dupuytren'schen Kontraktur in Deutschland [unveröffentlicht]. 2011.
12. European Medicines Agency. Xiapex: EPAR Produktinformation [online]. 2011 [Zugriff: 24.01.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002048/WC500103373.pdf.

13. European Medicines Agency. Assessment report: Xiapex; collagenase clostridium histolyticum; EMEA/H/C/2048 [online]. 2011 [Zugriff: 24.01.2012].
URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002048/WC500103376.pdf.
14. National Institute for Clinical Excellence. Interventional procedures programme: interventional procedures overview of needle fasciotomy for Dupuytren's contracture [online]. 04.2003 [Zugriff: 24.01.2012].
URL: www.nice.org.uk/nicemedia/live/11116/31122/31122.pdf.
15. Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie. Leitlinie Dupuytren'sche Kontraktur [online]. [Zugriff: 24.01.2012]. URL: www.dg-h.de/LeitlinienDupuytren.aspx.
16. The British Society for Surgery of the Hand. BSSH Evidence for Surgical Treatment 1: Dupuytren's disease [online]. [Zugriff: 24.01.2012].
URL: www.bssh.ac.uk/education/guidelines/dd_guidelines.pdf.
17. Brenner P. Morbus Dupuytren. In: Towfigh H, Hierner R, Langer M, Friedel R (Ed). Handchirurgie. Berlin: Springer; 2011. S. 889-918. (Band 2).
18. Meinel A. Die langfristige statische Extensions-Nachtschiene nach perkutaner Nadelfasziotomie. Handchir Mikrochir Plast Chir 2011; 43(5): 286-288.
19. Meinel A., Straub F, Assmus H. Die perkutane Nadelfasziotomie in der Behandlung der Dupuytren'schen Fingerkontraktur. Ambulant operieren 2008; 15(3): 105-108.
20. Meinel A, Assmus H, Reiniger HU, Staub F. Die perkutane Nadelfasziotomie bei der fortgeschrittenen Dupuytren'schen Fingerkontraktur. Obere Extremitäten 2008; 3(4): 187-192.
21. Groeben K, Groeben H. Die Behandlung der Dupuytren'schen Kontraktur durch transkutane Fibrosenperforation und nachfolgende manuelle Redression. Orthopädische Praxis 1993; 29(3): 189-192.
22. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): iii-134.
23. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 95-150.
24. Brenner P, Krause-Bergmann A, Van VH. Die Dupuytren-Kontraktur in Norddeutschland: epidemiologische Erfassungsstudie anhand von 500 Fällen. Unfallchirurg 2001; 104(4): 303-311.

25. Brenner P, Rayan GM. Morbus Dupuytren: ein chirurgisches Therapiekonzept. Wien: Springer; 2003.
26. Mackenney RP. A population study of Dupuytren's contracture. *Hand* 1983; 15(2): 155-161.
27. Attali P, Ink O, Pelletier G, Vernier C, Jean F, Moulton L et al. Dupuytren's contracture, alcohol consumption, and chronic liver disease. *Arch Intern Med* 1987; 147(6): 1065-1067.
28. Beck W. Untersuchungen über die Häufigkeit der Dupuytren'schen Kontraktur. *Monatsschr Unfallheilkd Versicherungsmed* 1954; 57(3): 69-82.
29. Rüggeberg JA. Expertise zu Leistungsfrequenz und Kosten operativer Maßnahmen bei Morbus Dupuytren [unveröffentlicht]. 2010.
30. Brökelmann J. Deutschland fehlt eine Operationsstatistik nach internationalem Standard. *BAO Depesche* 2011; (22): 10-11.
31. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik): Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern; ausführliche Darstellung; 2009. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2010.
URL: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Gesundheit/Krankenhaeuser/OperationenProzeduren5231401097014.property=file.pdf>.
32. Overbeek JA, Penning-van Beest FJ, Heintjes EM, Gerber RA, Cappelleri JC, Hovius SE et al. Dupuytren's contracture: a retrospective database analysis to determine hospitalizations in the Netherlands. *BMC Res Notes* 2011; 4: 402.
33. Gerber RA, Perry R, Thompson R, Bainbridge C. Dupuytren's contracture: a retrospective database analysis to assess clinical management and costs in England. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 73.
34. Dias J, Leclercq C, Dahlin LB, Bainbridge C, Szczypa PP, Cappelleri JC et al. Surgical management of Dupuytren's disease across 12 European countries: an analysis of patient charts. *J Hand Surg Eur* 2011; 36(1 suppl): S63.
35. Mackowiak JI. Xiaflex/Xiapex (collagenase clostridium histolyticum): clinical practice and outcomes (CPO) project; utilization report; interim analysis [unveröffentlicht]. 2011.
36. Lotter O, Stahl S, Nyszkiewicz R, Schaller HE. Entwicklung der Vergütung von DRG-Fällen in der Handchirurgie. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2011; 43(1): 3-8.

37. Lotter O, Stahl S, Schwarzach S, Schaller HE. Vergleich der Vergütung in der Handchirurgie im schweizerischen, österreichischen und deutschen Fallpauschalensystem. Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement 2011; 16(05): 304-309.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (medizinisch-fachliche/-r Berater/-in sowie Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen)

Medizinisch-fachliche/-r Berater/-in

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Grundmann, Reiner	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Eingebundene Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patienten und Patientinnen bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Wach, Wolfgang; Dupuytren e. V.	nein	nein	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?