



(19464) XIAPEX, Swedish Orphan Biovitrum AG

Neuaufnahme in Spezialitätenliste (SL) per 1.1.2017

1 Zulassung Swissmedic

XIAPEX wurde von Swissmedic per 13. Juli 2011 mit folgender Indikation zugelassen:

„Dupuytren'sche Kontraktur

XIAPEX wird bei erwachsenen Patienten zur Behandlung einer Dupuytren'schen Kontraktur mit tastbarem Strang angewendet.

Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit)

XIAPEX wird zur Behandlung erwachsener Männer mit Induratio penis plastica (IPP) angewendet, bei denen zu Therapiebeginn eine tastbare Plaque und Penisverkrümmung von mindestens 30 Grad vorliegen (siehe «Dosierung/Anwendung» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).“

XIAPEX weist die zwei folgenden von Swissmedic zugelassenen Indikationen auf: Dupuytren'sche Kontraktur und Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit). Die Indikation der Induratio penis plastica war nicht Gegenstand des Aufnahmegesuchs.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Die Dupuytren-Kontraktur (DC) ist eine gutartige Bindegewebswucherung der Handinnenfläche. Charakteristisch für die Erkrankung ist das Auftreten von Knoten und Strängen an der Innenfläche der Hand, die im fortgeschrittenen Stadium zu einer Einschränkung der Bewegungsfähigkeit (Beugekontraktur) im Fingergrund (MCP)- und den Fingermittelgelenken (PIP) führt. Die Dupuytren'schen Stränge und Knoten bestehen hauptsächlich aus interstitiellem Kollagen vom Typ I und III. Die Progression der Dupuytren'schen-Kontraktur findet meist langsam und schubweise über mehrere Jahre hinweg statt.

Die Ursache des Morbus Dupuytren ist nicht geklärt. Man vermutet jedoch genetische Faktoren, kombiniert mit auslösenden Faktoren wie zum Beispiel manueller Arbeit oder Verletzungen.

Sowohl in der Schweiz als auch international existieren wenige gute epidemiologische Daten und wenige Details zu den einzelnen Behandlungsoptionen. Die Prävalenz ist geographisch unterschiedlich und liegt zwischen 0.2 bis 56%, da sie vermutlich genetisch bedingt ist.

Für die Beurteilung der Wirksamkeit hat die Zulassungsinhaberin die drei nachfolgenden Studien eingereicht.

Studie 1 (CORDLESS, AUX-CC-860) - Peimer C. et al. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment With Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS) [Collagenase Option for Reduction of Dupuytren Long-Term Evaluation of Safety Study]: 5-Year Data. J Hand Surg Am 2015;40(8):1597-605.

Es handelt sich dabei um eine nicht-interventionelle Follow up Studie in 39 Zentren in den USA, Europa und Australien von 2009 bis 2013.

Der Follow up der Patienten wurde einmal jährlich für 4 Jahre (Jahr 2 bis 5 nach der ersten Injektion) mit mindestens 6 Monaten oder längeren Pausen zwischen den Visiten durchgeführt. Bei jedem Besuch wurden die Metacarpophalan- (metacarpophalangeal, MCP) und das proximale Interphalangeal (proximal interphalangeal, PIP) hinsichtlich Kontrakturgrad untersucht und die Nebenwirkungen, operative Eingriffe oder Collagenase clostrium histolyticum (CCH)-Wiederbehandlung registriert sowie Blutuntersuchungen zur Bestimmung von Antikörper gegen AUX I und AUX II bestimmt.

Von 950 in die Ursprungsstudien eingeschlossenen und behandelten Patienten wurden 644 (68%) in die CORDLESS-Studie aufgenommen. Diese 644 Patienten hatten insgesamt 1'081 behandelte Gelenke (648 MP und 433 PIP), 623 wurden erfolgreich behandelt (Kontraktur 0°-5°), 302 erfuhren eine merkliche Verbesserung (Verbesserung $\geq 20^\circ$) und 156 hatten keine klinische Verbesserung.

Die **kumulative 5-Jahres Rezidivrate mit Kontrakturverschlimmerung $\geq 20^\circ$** betrug 47% der erfolgreich behandelten Gelenke (291 von 623). Bei den 925 Gelenken, die entweder erfolgreich behandelten waren oder eine merkliche Verbesserung erfuhren, trat bei 48% eine Verschlechterung auf, d.h. eine Kontrakturverschlimmerung $\geq 20^\circ$ (MP 39%, PIP 65%).

Wird die allgemein verwendete Schwelle für einen operativen Eingriff, d.h. eine **Kontrakturzunahme um $\geq 30^\circ$ (mit oder ohne tastbarem Strang) als Beurteilungskriterium herangezogen**, trat bei 198 der 623 (32%) erfolgreich behandelten Gelenke (MP 26%, PIP 46%) und bei 35% der Gelenke erfolgreich behandelten mit merklicher Verbesserung (MP 29%, PIP 48%) eine Verschlechterung auf.

	$\geq 20^\circ$ Kontrakturzunahme nach 5 Jahren	$\geq 30^\circ$ Kontrakturzunahme nach 5 Jahren
Erfolgreich behandelte Gelenke	47%	32%
Gelenke mit merklicher Verbesserung	48%	35%

Die **Rate der Progression** der Gelenke, die nicht effektiv behandelt waren betrug 52% (81 von 156, MCP: 52%, PIP: 51%).

Innerhalb von 5 Jahren nach einer erfolgreichen Behandlung wurden 16% der Gelenke einer **medizinischen oder chirurgischen Intervention** unterzogen. Am häufigsten waren dies chirurgische Fasziotomie (47%) oder CCH Injektionen (30%). Bei 19% der Gelenke mit merklicher Verbesserung wurden eine medizinische oder chirurgische Intervention vorgenommen und bei 26% der Gelenke, die nicht effektiv behandelten wurden.

Studie 2 (POINT X) - Warwick D et al. Collagenase Clostridium histolyticum in patients with Dupuytren's contracture: results from POINT X, an open-label study of clinical and patient-reported outcomes. J Hand Surg Eur 2015;40(2):124-32.

Es handelt sich um eine offene Phase IIIb-Studie in 28 europäischen Zentren in 8 Ländern mit 249 Patienten.

Bei den MP-Gelenken wurde die grösste Verbesserung des **passiven Streckdefizits (passive extension deficit, PED)** 30 Tage nach der ersten Injektion beobachtet, die sich bis Tag 90 noch weiter verbesserte und bis 6 Monate nach der Behandlung anhaltend war. Änderungen im **Bewegungsumfang (range of motion, ROM)** war erhöht über die Behandlungszyklen von Tag 1 bis Tag 30 der MP-Gelenke, die sich bis Tag 90 noch weiter verbesserte und bis 6 Monate nach der Behandlung anhaltend war.

Bei den PIP-Gelenken war die Verbesserung des Bewegungsumfangs nach der ersten Injektion am grössten. Diese Verbesserungen waren nach 90 Tagen und 6 Monate nach der Behandlung anhaltend. Zu Studienbeginn stuften 83% der Patienten und 80% der Ärzte die Erkrankung als mittelschwer bis schwer ein. Zum Ende der Studie nach 6 Monaten beurteilten mehr als 70% der Patienten und Ärzte den Schweregrad der Erkrankung als normal oder mild. 89% der Patienten und Ärzte waren nach 90 Tagen sehr zufrieden oder zufrieden mit der Behandlung, nach 6 Monaten waren es 87% der Patienten resp. 86% der Ärzte.

Die Veränderungen im URAM (Unité Rhumatologique des Affections de la Main)-Score (**Rückgewinnung der Handfunktion und Wiederaufnahme der normalen Tätigkeiten**) waren im Allgemeinen über den klinisch wichtige Änderung von 2.9 Punkten über alle Zeitpunkte. Die grössten Verbesserungen wurden nach 90 Tagen erzielt und blieben bis 6 Monate nach der Behandlung erhalten. Die mittlere

Veränderung des URAM-Scores über alle Patienten gesehen war vom Ausgangswert bis Monat 6 statistisch signifikant (-11.0, 95% CI -12.9, -9.1; $p < 0.0001$).

Die mittlere Erholungszeit nach dem ersten Behandlungszyklus betrug 3 Tage (95% CI 3,4): 14% der Patienten erreichte keine vollständige Erholung während den ersten 14 Tagen. Kein Patient hat bei der Arbeit fehlen müssen, <1% der Patienten mussten die Arbeitsstunden reduzieren und nur 3% haben ihre Arbeitstätigkeit leicht modifiziert aufgrund der Behandlung.

Bei Tag 30 des ersten Zyklus benötigten <5.6% der Patienten einen **Healthcare Resource Service** beurteilt aufgrund des Healthcare Resource Utilization (HRU)-Fragebogens. Wenige Patienten benötigten Physische, Hand- oder Berufliche Therapie nach der CCH-Therapie.

Studie 3 (Belgisches Register) - Verstreken F et al., Effectiveness and safety of collagenase Clostridium histolyticum in Dupuytren's disease: an observational study in Belgium. Accepted for publication in Acta Orthopaedica. 2016

Dabei handelt es sich um eine nicht-interventionelle, prospektive Anwendungsstudie in neun belgischen Zentren an 104 Patienten. Bei der Mehrheit der Patienten (94.5%) war nur ein Gelenk, bei 6 von 104 Patienten (5.5%) waren zwei und bei keinem Patienten waren mehr als zwei Gelenke betroffen. 102 Patienten klagten über funktionelle Einschränkungen.

Die Wirksamkeit wurde an 111 Gelenke (73 MCP und 38 PIP) bestimmt. Die Anzahl Gelenke, **die eine Kontraktur von $\leq 5\%$ nach dem Streckungsverfahren erreicht** betrug 72 von 111 (64.9%). Dies entspricht Anteile für MCP von 79.5% und für PIP von 36.8%. Die Anzahl **Gelenke, die eine Kontrakturminderung um mindestens 50% nach dem Streckungsverfahren erreichten** betrug 100 von 111 (90.1%). Es gab eine statistisch signifikante Abnahme in der absoluten und relativen Kontraktur zwischen dem Ausgangswert und dem Follow up Besuch ($p < 0.0001$).

Lebensqualität: Der URAM-Score reduzierte sich klinisch und statistisch signifikant von 29.4 ± 11 auf 12.9 ± 6.3 ($p < 0.0001$). Insgesamt waren 92.3% der Patienten sehr zufrieden oder zufrieden mit der Behandlung. Die Ärzte waren sehr zufrieden oder zufrieden mit der Behandlung von 95.3% der Patienten. Eine Fasziektomie wurde für ein mit XIAPEX behandeltem Gelenk geplant.

Die vorhandenen Daten zeigen, dass die Behandlung mit XIAPEX wirksam und sicher ist bei der Behandlung der DC mit einem tastbaren Strang. Die besten Resultate (0° - 10°) wurden bei den MP-Gelenke und die schlechteren bei den PIP-Gelenken erreicht. Der Bereich der Resultate ist gross bei den unterschiedlichen Studien.

Jedoch ist der meist debattierte Aspekt der DC-Behandlung die Rezidivrate. Die Rezidivrate und die Krankheitsausweitung sind typische Eigenschaften der DC. Bis jetzt gibt es keine Behandlungsmöglichkeit die eine komplette Heilung der Patienten mit einer DC ermöglicht.

Bei allen Behandlungsformen treten Rezidive bzw. Extensionen auf. XIAPEX ist aufgrund der kurzen Rehabilitation und der einfachen Nachbehandlung bei vielen Anwendern bereits zum primären Verfahren in der Behandlung der Dupuytren-Erkrankung bei der entsprechenden Patientengruppe avanciert. XIAPEX stellt eine Alternative zur chirurgischen Intervention und den anderen Behandlungsmethoden dar, wenn in der Beurteilung der Wirksamkeit nicht nur die Rezidivrate berücksichtigt, sondern auch die geringeren Behandlungskosten und den deutlich höheren Patientenkomfort.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Sicherheit/Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen während der klinischen Studien mit XIAPEX (272 von 409 Patienten erhielten bis zu drei Einzelinjektionen von XIAPEX und 775 Patienten erhielten zwei gleichzeitige Injektionen in dieselbe Hand) waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, zum Beispiel peripheres Ödem (nahe der Injektionsstelle), Kontusion (einschliesslich Ekchymose) sowie Blutung und Schmerz an der Injektionsstelle. Diese Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle kamen sehr häufig vor, waren meist leicht bis mässig, und klangen im Allgemeinen innerhalb von 1-2 Wochen nach der Injektion ab. Im Zusammenhang mit dem Arzneimittel wurden als schwerwiegende unerwünschte Wirkungen Sehnenruptur (6 Fälle), Tendinitis (1 Fall), andere Bandläsionen (2 Fälle) und ein komplexes

regionales Schmerzsyndrom (1 Fall) berichtet. Bei einem zuvor mit XIAPEX behandelten Patienten wurde über eine anaphylaktische Reaktion berichtet (1 Fall).

Nachfolgend sind die unerwünschten Wirkungen gemäss der Fachinformation aufgeführt, die häufig bis sehr häufig unter XIAPEX auftreten: Lymphadenopathie (15.1%), Lymphknotenschmerzen, Parästhesie, Kopfschmerzen, Hypoästhesie, Brennen, Schwindel, Nausea, Ekchymose (23.2%), Pruritus (12.1%), Blutblasen, Hautblasen, Exanthem, Erythem, Hyperhidrose, Schmerzen in den Extremitäten (31.3%), Arthralgie, Axilläre Masse, Gelenkschwellung, Myalgie, Peripheres Ödem (75.7%) (umfasst „Ödem an der Injektionsstelle“ und „Ödem“), Druckempfindlichkeit (22.8%); an Injektionsstelle: Schmerz (39.0%), Blutung (34.9%), Schwellung (21.7%), Axillärer Schmerz, Entzündung, Schwellung; an Injektionsstelle: Pruritus, Vesikel, Entzündung, Ödem, Erythem, Wärmegefühl, Kontusion (50.0%) und Hautverletzung (umfasst „Lazeration an der Injektionsstelle“ und „Risswunde“)

Die Inzidenz von Hautverletzungen (29.1%) war bei Patienten, die in der historisch kontrollierten klinischen Studie AUX-CC-867 zwei gleichzeitige Injektionen von XIAPEX erhalten hatten, höher als bei Patienten, die in den Placebo-kontrollierten Zulassungsstudien der Phase III zur Dupuytren'schen Kontraktur (CORD I und CORD II) bis zu drei Einzelinjektionen erhalten hatten (8.8%). Die meisten Hautverletzungen traten am Behandlungstag auf. Eine höhere Inzidenz von Hautverletzungen kann möglicherweise auf kräftigere Fingerstreckungen bei Patienten zurückgeführt werden, deren Hand mit einem Anästhetikum behandelt worden war. In der Studie AUX CC 867 erhielten die meisten (85%) der Patienten vor der Fingerstreckung ein Lokalanästhetikum.

Es gab keine weiteren klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen zwei gleichzeitigen Injektionen von XIAPEX in dieselbe Hand und bis zu drei Einzelinjektionen von XIAPEX hinsichtlich der Art der berichteten Nebenwirkungen (d.h., die meisten Nebenwirkungen waren örtlich auf die behandelte Gliedmasse begrenzt und von leichter bis mittlerer Intensität).

Das Gesamtsicherheitsprofil war bei den Patienten, die in Studie AUX CC 867 zwei gleichzeitige Injektionen von XIAPEX erhalten hatten, unabhängig von dem Zeitpunkt der Fingerstreckung nach der Injektion (d.h. 24 Stunden, 48 Stunden und ≥ 72 Stunden nach der Injektion) ähnlich.

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Es wird angenommen, dass im Schnitt pro Patient 1.65 Durchstechflaschen benötigt werden: pro Gelenk werden 1.1 Durchstechflaschen benötigt und pro Patient werden 1.5 Gelenke behandelt ($1.1 \times 1.5 = 1.65$).

In der 5-Jahres Follow-up Studie CORDLESS konnte aufgezeigt werden, dass 16% der erfolgreich behandelten Gelenke innerhalb von 5 Jahren einer medizinischen oder chirurgischen Intervention unterzogen wurden. Die Rezidivraten nach einer XIAPEX-Behandlung liegen somit im Bereich der bisherigen Therapiemöglichkeiten der invasiven Fasziotomie resp. sind deutlich geringer als nach der perkutanen Nadelfasziotomie.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Injektion zu 0.58 mg direkt in den tastbaren Strang. Je nach betroffenem Gelenk wird das Pulver in unterschiedlichen Volumina des mitgelieferten Lösungsmittels rekonstituiert. Das benötigte Injektionsvolumen beträgt 0.25 (MP) ml resp. 0.2 (PIP) ml der rekonstituierten Lösung, je nach Gelenk.

Bei einem Behandlungsbesuch kann XIAPEX in bis zu zwei Stränge oder zwei betroffene Gelenke derselben Hand injiziert werden. Bei einem Behandlungsbesuch kann das Arzneimittel an zwei Stellen in zwei tastbare Stränge, die zwei Gelenke betreffen, oder einen tastbaren Strang, der zwei Gelenke desselben Fingers betrifft, injiziert werden. Jede Injektion enthält eine Dosis von 0.58 mg. Falls die Erkrankung zu mehrfachen Kontrakturen geführt hat, können zusätzliche Stränge bei weiteren Behandlungsbesuchen in etwa 4 wöchigen Intervallen behandelt werden.

Etwa 24-72 Stunden nach der Injektion kann, sofern dies notwendig erscheint, durch den Arzt bzw. die Ärztin eine Fingerstreckung vorgenommen werden, um die Trennung des Strangs zu erleichtern. Sofern kein zufrieden stellendes Resultat erreicht wird, können die Injektion sowie die Fingerstreckung nach etwa 4 Wochen wiederholt werden. Die Injektions- und Fingerstreckbehandlungen können pro Strang in etwa 4-wöchigen Intervallen bis zu 3x durchgeführt werden.

Eine Packung XIAPEX enthält eine Durchstechflasche mit einem Pulver und Lösungsmittel zur Rekonstitution, welches 0.58 mg entspricht.

Medizinischer Bedarf

XIAPEX ist eine nicht-chirurgische Alternative zu den aktuell möglichen Behandlungsalternativen der Dupuytren'schen-Kontraktur und ermöglicht die Behandlung im ambulanten Bereich.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit Limitierung

„Fachärzte für Handchirurgie und andere Fachärzte mit ausgewiesener Erfahrung in der Behandlung Dupuytren'scher Kontrakturen.“

- Es gibt zurzeit kein vergleichbares Arzneimittel auf dem Schweizer Markt, womit ein TQV entfällt.
- Ohne Innovationszuschlag
- Zum folgendem Preis:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Trockensubstrat 0.900 mg c Solv, 1 Durchstechflasche	Fr. 850.91	Fr. 993.25

5 Die Aufnahme ist befristet bis zum 31. Dezember 2019